

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THESE

N° 906

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Jean, Georges BRUNET

Né le 28 Août 1925, à Rosnay (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le 7 novembre 1949

Contribution à l'étude
d'un antihistaminique de synthèse :
"la phénylbenzylaminométhylimidazoline"
en obstétrique

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **BRUNET.**

Prénoms : **Pierre, Jean, Georges.**

Date de soutenance : 7 novembre 1949.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

BRUNET (Pierre, Jean, Georges). -

Contribution à l'étude d'un antihistaminique de synthèse : « la phénylbenzylamino-méthylimidazoline » en obstétrique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 75 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1949, N°).

BRUNET (Pierre, Jean, Georges). -

Contribution à l'étude d'un antihistaminique de synthèse : « la phénylbenzylamino-méthylimidazoline » en obstétrique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 75 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1949, N°).

BRUNET (Pierre, Jean, Georges). -

Contribution à l'étude d'un antihistaminique de synthèse : « la phénylbenzylamino-méthylimidazoline » en obstétrique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 75 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1949, N°).

BRUNET (Pierre, Jean, Georges). -

Contribution à l'étude d'un antihistaminique de synthèse : « la phénylbenzylamino-méthylimidazoline » en obstétrique. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 75 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Jean, Georges BRUNET

Né le 28 Août 1925, à Rosnay (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le 7 novembre 1949

**Contribution à l'étude
d'un antihistaminique de synthèse :
"la phénylbenzylaminométhylimidazoline"
en obstétrique**

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949



DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	OLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu BROCC (P.)
	Saint-Antoine CADENAT (F.)
	Salpêtrière MONDOR (H.)
	Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BENARD (H.)
	Bichat LAROCHE (G.)
	Cochin HARVIER (P.)
	Pitié LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUEJOL (P.)
	Baudelocque LEVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine de Travail	DESOILLE (H.)

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale . .	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	CORDIER (J.-C.)	Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
	Pr. s. ch.		LAURENCE (G.)
	DEREYRE (J.)		LEGER (L.)
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)		OLIVIER (Cl.)
	Mlle GAUTHIER-		PADOVANI (P.)
	VILLARS (P.)		POILLEUX (M.)
Bactériologie	Pr. s. ch.	Pathologie expérimentale	ROUX (M.)
	BUSSER (F.)		RUDLER (J.-C.)
	FASQUELLE (R.)		VERNE (J.-M.)
Biologie médicale	NEVOT (A.)		MERKLEN (P.)
	BOURLIERE (F.)		BERNARD (J.)
	ETTORI (J.)		BOUDIN (G.)
Chimie médicale	Pr. s. ch.	Pathologie médicale	CASTAIGNE (P.)
	JAYLE (M.-F.)		CONTE (M.)
	Pr. s. ch.		DECOURT (J.)
Dermato- syphiligraphie	SCHAPIRA (G.)		DOMART (A.)
	DEGOS (R.)		DREYFUS (Gilbert)
	BULLIARD (H.)		FAUVERT (R.)
Histologie	Pr. s. ch.		HAMBURGER (J.)
	COUJARD (R.)		KOURILSKY (R.)
	DESCLAUX (P.)		LAMY (M.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)		MAURIC (G.)
	BOYER (J.)		MILLIEZ (P.)
	DEPARIS (M.)		PERRAULT (M.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)		RAMBERT (P.)
	GAULTIER (J.)		THIEFFRY (St.)
	N...		TURIAF (J.)
Neurochirurgie	SEZE (S. de)	Pédiatrie	LAPLANE (R.)
	GRASSET (J.)		MARIE (J.)
	LEPAGE (F.)		LEVY (Mlle J.)
Obstétrique	MAYER (M.)	Pharmacologie	Pr. s. ch.
	MERGER (R.)		CHEYMOL (J.-H.)
	RAVINA (J.)		BARGETON (D.)
Ophtalmologie	VARANGOT (J.)	Physiologie	PARROT (J.-L.)
	OFFRET (G.)		DOGNON (A.)
	DESIGNES (P.)		Pr. s. ch.
Oto-rhino- laryngologie	HALPHEN (E.)		DJOURNO (A.)
	Pr. s. ch.		GOUGEROT (L.)
	MADURO (R.)		Psychiatrie
Parasitologie	BRUMPT (L.)		BARUK (H.)
	CHABAUD		Psychiatrie infantile
	ABOULKER (P.)		MICHAUX (L.)
Pathologie chirurgicale	BAUMANN (J.)		Stomatologie
	GOSSET (J.)		CHAPUT (Mme A.)
			Thérapeutique
			BROUET (G.)
			Chargé d'ensembl
			Urologie
			KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),
GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique médicale . . .	MARCHAL (G.)
	FUNCK-		MOUQUIN (M.)
	BRENTANO (P.)		SOULIE (E.)
	MENEGAUX (G.)	Clinique obstétricale . .	DIGONNET (L.)
	PATEL (J.)		ECALLE (G.)
Clinique médicale . . .	SICARD (A.)		LACOMME (M.)
	BOULIN (R.)	Clinique ophtalmologique	SUREAU (M.)
	BROUET (G.)		RENARD (G.)
	CACHERA (R.)		Clinique O.R.L. AUBIN (A.)
	DELARUE (A.)	Clinique urologique . . .	COUVELAIRE (R.)
	GARCIN (J.)		
	HAGUENAU (M.)		
	LENEGRE (J.)		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef . Docteur HAHN (A.).
Bibliothécaires Miles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ELLE

En gage de ma profonde affection.

A MES PARENTS

Dont la tendresse et l'inlassable dévouement m'ont constamment soutenu au cours de mes études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Titulaire de la Chaire de Pathologie Expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin-Chef de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
En témoignage de notre profond res-
pect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEPARIS

Professeur Agrégé d'Hygiène
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui a bien voulu, avec une extrême
bienveillance, nous conseiller au cours
de l'élaboration du sujet de notre tra-
vail.*

AUX DOCTEURS P. ROUQUES ET LAMAZE

*Qui dirigèrent mes premiers pas dans
la carrière médicale.*

*En reconnaissance de leur enseigne-
ment et en témoignage de mon profond
attachement.*

AU DOCTEUR P. VELLAY

*Qui m'a toujours aidé de ses précieux
conseils.*

Avec toute ma gratitude.

A TOUS LES MEDECINS FRANÇAIS

*Qui, sous l'occupation, préférèrent la
déportation ou la mort, à la violation
de leur secret professionnel.*

A TOUS MES AMIS

En toute affection.

A TOUS MES CAMARADES DE RESISTANCE

Avec qui j'ai souffert. et espéré.

A TOUS MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE LIMOGES

A TOUS MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

AVANT-PROPOS

Qu'il nous soit permis d'exprimer toute notre gratitude aux Maîtres dont l'exemple nous a soutenu dans ce travail.

Nous offrons le bien modeste effet de cette thèse, en hommage à MM. les Docteurs P. Rouquès et Lamaze, à qui nous gardons une dette particulière de reconnaissance. Que la haute leçon de leur enseignement ait laissé la qualité de son empreinte sur notre formation de futur médecin.

Nous remercierons tout particulièrement M. le Docteur P. Vellay qui a bien voulu nous confier une précieuse documentation personnelle et nous guider dans l'accomplissement de cette thèse.

Qu'il nous soit permis également de remercier les Laboratoires Ciba, pour l'empressement avec lequel ils ont bien voulu mettre à notre disposition la bibliographie la plus récente concernant cette étude.

INTRODUCTION

Au cours de ces dix dernières années, les efforts conjugués des divers chercheurs tant dans le domaine de la chimie, de la pharmacologie, de la physiologie que de la clinique, ont permis de découvrir et d'étudier les effets multiples d'une nouvelle famille pharmacodynamique : *les antihistaminiques de synthèse*.

L'acquisition de ces nouveaux corps semble confirmer la part qui revient à l'histamine dans la physiopathologie des accidents anaphylactiques, et permet de traiter certaines « affections dont l'origine allergique n'est établie que par leur réponse favorable à cette thérapeutique antihistaminique » (G. BICKEL).

Après un bref rappel historique de la théorie histaminique du shock anaphylactique et des premiers essais d'applications thérapeutiques de cette théorie, nous insisterons sur les résultats particulièrement intéressants obtenus au cours de recherches et d'expérimentations poursuivies à la maternité de l'hôpital Fondation Rothschild, par les docteurs WALTER et VELLAY, dans le traitement de certaines maladies propres à l'état puerpéral par un nouvel antihistaminique de synthèse : la phényl-benzylaminométhylimidazoline ou Antistine CIBA.

I. — THEORIE HISTAMINIQUE DU SHOCK ANAPHYLACTIQUE

Lorsque DALE et LAIDLAW effectuèrent, en 1910, les premières recherches sur l'action pharmacologique de l'histamine, qui, d'abord obtenue par synthèse, en 1907, par WINDAUS et

VEGT, venait d'être retirée de l'ergot de seige par BARGER et ACKERMANN, ils furent frappés du fait que le tableau symptomatique du shock histaminique, tel qu'on le réalise par l'injection intraveineuse d'histamine, ne se présentait pas de façon uniforme chez les divers animaux d'expérience. Ils remarquèrent, en particulier, qu'il existait dans les diverses espèces animales une similitude extraordinaire entre les manifestations individuelles de l'anaphylaxie et le tableau de l'intoxication histaminique : le cobaye, qui présente comme caractère dominant du shock anaphylactique une contracture spasmodique de la musculature des bronches, réagit au shock histaminique de façon identique. Le shock anaphylactique et le shock histaminique entraînent la mort du lapin par un même mécanisme : vasoconstriction pulmonaire compliquée de dilatation du cœur droit. Chez le chien, on observe au cours du shock anaphylactique, aussi bien qu'au cours du shock histaminique, une vasodilatation capillaire généralisée avec augmentation de la perméabilité vasculaire et chute importante de la tension artérielle. Enfin, le rat est relativement réfractaire au shock histaminique aussi bien qu'au shock anaphylactique, il devient sensible à l'un et à l'autre après extirpation des médullo-surrénales.

Il était alors naturel de supposer que le shock anaphylactique était dû à la mise en liberté, au niveau des organes altérés par la réaction antigène-anticorps, d'une certaine quantité d'histamine ou d'une substance douée de propriétés identiques à l'histamine : substance H de LEWIS (1927).

C'est ce que tend aussi à prouver l'étude de SCHULTZE et DALE : DALE avait en effet remarqué que l'histamine, mise au contact du muscle bronchique, de la corne utérine ou de l'iléon du cobaye, immergés dans une cuve avec du liquide de Ringer, fait contracter ces organes.

Comparativement, on constate des contractions importantes et l'apparition d'une substance à propriétés histaminiques si, après avoir prélevé un muscle lisse du cobaye, sensibilisé à un antigène, on ajoute au milieu, dans lequel il baigne, une trace de cet antigène.

S'il fut relativement facile de démontrer qu'il y avait effectivement libération d'une substance présentant les caractères pharmacologiques de l'histamine, il fut moins aisé d'apporter la preuve de la pathogénie histaminique des maladies allergiques.

En 1926, LEWIS et GRANT établirent que les papules du dermatographisme et de l'urticaire alimentaire se confondaient morphologiquement avec les réactions cutanées locales dues à l'injection intradermique d'une solution à 1 % d'histamine, réactions dont les caractères furent décrits par ROUSSY et MOSINGER sous le nom de triade réactionnelle de Lewis : rougeur locale initiale, aréole érythémateuse réflexe, papule œdémateuse centrale.

Quelques années après, HORTON et BRAY insistèrent sur le fait que les réactions locales et générales, qui caractérisent l'hypersensibilité au froid, réalisaient un tableau clinique remarquablement superposable à celui de l'intoxication histaminique, et qu'on observait dans les deux cas, en plus des lésions urticariennes éventuelles, une chute de tension artérielle, de la tachycardie et de l'hyperchlorhydrie gastrique.

FIESSINGER et GAJDOS s'appliquèrent à doser l'histaminémie des sujets atteints d'affections allergiques; ils constatèrent, chez les sujets atteints d'urticaire, que le taux d'histamine, parfaitement normal entre les poussées, devenait de dix à cinquante fois supérieur lors de celles-ci.

CERQUA observa la même augmentation de l'histaminémie au cours des accès d'asthme et de migraine; et PARROT, récemment, la constata également lors des crises douloureuses d'ulcus gastroduodéal.

Enfin, la découverte des antihistaminiques de synthèse apporte un argument nouveau en faveur de la théorie histaminique : l'injection préalable d'antihistaminique à l'animal protégeait celui-ci aussi bien contre le shock anaphylactique que contre le shock histaminique.

Dans son récent précis sur les maladies allergiques, synthèse de trente années de recherches, le professeur PASTEUR-

VALLERY-RADOT, après avoir énuméré la série des arguments favorables à la théorie histaminique, réfute les objections :

« a) Dans le choc anaphylactique chez le chien, il y a retard de la coagulation du sang, non dans le shock histaminique.

Cette discordance s'expliquerait (WOLF) parce que le shock anaphylactique libère, en plus de l'histamine, une substance douée de propriétés antagonistes de la thrombine (peut-être héparine).

b) Prenons la corne utérine d'une cobaye sensibilisée à deux antigènes (blanc d'œuf et sérum de cheval). Dans la cuve, où elle est immergée, ajoutons l'antigène blanc d'œuf : il se produit de fortes contractions. Ajoutons une deuxième fois cet antigène : les contractions sont plus faibles; ajoutons une troisième fois cet antigène : les contractions sont encore plus faibles. Ajoutons une quatrième fois cet antigène : il ne se produit plus aucune contraction. On en conclut que tous les anticorps anti blanc d'œuf ont été neutralisés par les additions réitérées d'antigène. Ajoutons maintenant le sérum de cheval : il se produit de fortes contractions; on peut s'étonner que la provision d'histamine n'ait pas été complètement épuisée par les additions du premier antigène. A cette objection, on peut répondre : les anticorps anti-blanc d'œuf qui étaient dans la corne utérine, ont été épuisés par les contacts répétés avec le blanc d'œuf, mais il restait dans cette corne utérine, contenant aussi des anticorps antisérum, de l'histamine prête à être libérée par le contact avec le sérum », et PASTEUR-VALLERY-RADOT conclut : « Il faut cependant reconnaître qu'il y a encore certaines manifestations au cours du choc anaphylactique qui ne peuvent être expliquées par la théorie histaminique. »

II. — APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DE LA THEORIE HISTAMINIQUE

Une telle série de constatations permettait de penser que, si elle n'est peut-être pas le seul facteur responsable, l'histamine joue au moins dans la pathogénie du shock anaphylactique et des maladies allergiques, un rôle prépondérant.

Dès lors, acceptant une telle conception, une thérapeutique antihistaminique s'imposait dans la lutte contre les maladies allergiques.

Certains cherchèrent tout d'abord à désensibiliser l'organisme à l'histamine, soit par injections sous-cutanées ou intradermiques à doses progressives, soit par scarifications; mais, ces méthodes appliquées au traitement de l'asthme par RAMIREZ, de l'urticaire par FIESSINGER, SMITH, de la migraine par HORTON, de l'ulcère de l'estomac par GIRAULT et LAMBLING, ne donnèrent que des résultats inconstants et d'assez fréquents échecs. C'est pour cette raison que cette méthode est aujourd'hui presque complètement abandonnée.

D'autres, parmi lesquels BEST et Mc HENRY, montrèrent en 1930 l'existence d'un mécanisme physiologique capable de détruire le corps toxique constitué par l'histamine, et mirent en évidence une histaminase dont le rôle est précisément d'inactiver l'histamine. Rapidement, cette histaminase fut utilisée dans les traitements de la maladie sérique par VÖLKERS et FOSHAY, du rhume des foins par ERTL, ROTH et RYNEARSON, de l'urticaire et des dermatoses allergiques. Mais, après dix années d'expériences thérapeutiques décevantes, BEST et Mc HENRY reconnaissent que cet enzyme est « dépourvue de toute vertu thérapeutique ».

Il fallait donc orienter les recherches vers la découverte de produits nouveaux doués de propriétés pharmacologiques antagonistes de l'histamine.

En 1937, EDLBACHER, JUCKER et BAUER, de Bâle, montrèrent que certaines amines naturelles, en particulier l'histidine, l'arginine, la cystéine et certains dérivés de la guanidine inhibaient à 1 à 2 % la contraction histaminique de l'anse intestinale et de l'utérus isolés du cobaye. Le docteur WALTER, dans ses travaux sur les vomissements de la grossesse, a utilisé avec succès les préparations pharmaceutiques à base d'histidine avec de bons résultats, entr'ouvrant ainsi des horizons nouveaux qu'il devait reprendre dix ans plus tard avec VELLAY. La plupart des résultats obtenus *in vitro* ne furent pratiquement pas applicables *in vivo*, car la dose d'arginine nécessaire

à la neutralisation d'une action histaminique est de 250.000 fois plus élevée que celle d'histamine susceptible de déclencher cette action.

On a tenté aussi d'entraver la libération de l'histamine au moyen de substances telles que l'acide ascorbique, les anesthésiques, les extraits corticosurrénaux totaux, l'hormone corticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse, comme on a essayé d'épuiser les stocks d'histamine libérable au niveau des tissus effecteurs au moyen de choc préalable : autohémothérapie, peptonothérapie, skeptophylaxie, hyperthermie, pyrétothérapie, mais toutes ces « méthodes de modification de l'organisme » (PASTEUR-VALLERY-RADOT) avec lesquels on obtient encore de bons résultats, ne donnent pas en général, si elles sont pratiquées isolément, d'effets durables.

Beaucoup plus importants furent les travaux des chimistes français qui orientèrent les pharmacologues dans des voies naturelles.

Dès 1937, D. BOVET, UNGAR et PARROT mirent en évidence l'action antihistaminique de quelques substances sympathicomimétiques et sympatholytiques dérivés du benzodioxane : le 933 F. Puis, D. BOVET et Mlle STAUB montrèrent qu'aucune corrélation n'était nécessaire entre les variations de l'activité sympatholytique et l'effet antagoniste de l'histamine. Poursuivant leurs recherches à l'Institut Pasteur de Paris, sur divers éthers phénoliques préparés dès 1910 par FOURNEAU, ils reconnurent, en 1937, au 929 F (thymoxyéthyl-diéthylamine) une action antagoniste vis-à-vis de l'histamine, *in vitro* et *in vivo*.

L'activité augmente avec des diamines dérivés de l'aniline : le 1571 F à la fois antihistaminique et antianaphylactique. Mais l'homme ne tolère ces nouveaux produits qu'à la dose maxima de 4 mgr. par jour, quantité insuffisante pour développer une action antihistaminique efficace.

Il ne pouvait donc, en raison de cette grande toxicité, être question d'utiliser ces médicaments en thérapeutique.

Il fallut alors attendre 1942 pour connaître le résultat des recherches d'HALPERN, qui étudia vingt-quatre corps de la série des phénylpolyméthylènediamines préparés par MOSNIER. Parmi

ceux-ci, le 2325 R.P. et le 2339 R.P. étaient doués de propriétés antihistaminiques nettement supérieures à celles des produits antérieurement étudiés; en outre, le 2339 R.P. présentait une marge de sécurité permettant de l'utiliser en thérapeutique humaine, puisque la dose minima mortelle est de cent soixante-quinze fois supérieure à la dose thérapeutique.

Poursuivant les recherches, D. BOVET et Mlle WALTHERT mirent en évidence, en 1944, l'existence de dérivés hétérocycliques dont l'action antihistaminique est nettement plus puissante que le 2339 R.P., parmi ceux-ci le 2786 R.P. ou néo-antergan.

Mais tous ces corps provoquent souvent diverses actions secondaires du type brûlures gastriques, nausées, étourdissements, tendances à la somnolence ou même actions allergiques; s'il ne s'agit pas, en général, de toxicité grave, bien qu'un cas de décès par agranulocytose ait été signalé, c'était là un inconvénient sérieux à la thérapeutique antihistaminique, puisque susceptible d'interdire l'emploi de la posologie optima du médicament et de compromettre ainsi le succès d'une thérapeutique dont les résultats, sur la maladie elle-même, se révélaient, par ailleurs, excellents.

C'est pourquoi les recherches se poursuivirent afin de trouver un antihistaminique à la fois efficace et dépourvu d'action secondaire, d'où les nouveaux produits : 3277 R.P. (phénergan), antihistaminiques américains et la phénylbenzylaminométhylimidazoline ou antistine.

En fait, le 3277 R.P., bien étudié par HALPERN au Laboratoire de pathologie expérimentale de l'hôpital Broussais, n'est pas dépourvu d'effets secondaires. Citons PASTEUR-VALLERY-RADOT : « On n'observe avec ce corps aucune action apparente sur la formule sanguine. Sera-t-on à l'abri de ces cas d'agranulocytose que l'on a signalés exceptionnellement avec les autres antihistaminiques ? On ne peut encore le savoir. »

« Les seuls incidents que nous avons constatés avec HAMBURGER et HALPERN sont d'ordre nerveux : chez de nombreux malades, le médicament détermine un état de somnolence s'accompagnant parfois d'une sensation d'ébriété, d'instabilité

dans la station debout. Quelquefois, existe un peu d'obnubilisation intellectuelle. Ces manifestations, qu'il est impossible de prévoir et qui peuvent survenir avec des doses faibles, constituent l'inconvénient le plus important dans l'emploi du Phénergan. »

Les antihistaminiques américains donnent aussi assez fréquemment des réactions secondaires d'intolérance.

La phénylbenzylaminométhylimidazoline ou Antistine, par contre, est particulièrement intéressante, car à la fois efficace et pourvue d'une remarquable tolérance.

III. — DONNEES PHARMACOLOGIQUES SUR LA PHENYLBENZYLAMINOMETHYLMIDAZOLINE

La phénylbenzylaminométhylimidazoline fut étudiée pharmacologiquement par MEIER et BUCHER.

Son action antihistaminique a été démontrée dans une série d'expériences sur l'animal :

— Si l'on immerge l'intestin isolé de cobaye dans une solution d'histamine, il se produit une contracture de l'organe, qui se relâche rapidement et complètement sous l'influence de l'Antistine.

— De même, ce produit fait disparaître chez le lapin la crampe vasculaire de l'extrémité postérieure isolée et perfusée à l'histamine.

— Si on fait inhaler à un cobaye de l'air contenant des traces d'histamine, apparaît chez l'animal un spasme bronchique, et la mort survient en deux minutes et demie environ avec une concentration du toxique de 10 gammas par litre d'air respiré. Si l'on donne de l'Antistine une demi-heure avant de lui faire inhaler cette quantité d'histamine normalement mortelle, il survit.

Des résultats tout aussi favorables sont obtenus en ce qui concerne son action antianaphylactique :

— Ajoutée au sérum de Ringer dans lequel est maintenu en survie un fragment de l'intestin isolé du cobaye, préalablement sensibilisé au sérum de mouton ou à l'albumine de

l'œuf, elle rend cet intestin insensible à l'action déchaînante de l'antigène local (expérience de SCHULTZ-DALE).

— Injectée préventivement une demi-heure avant l'injection déchaînante, elle protège efficacement le cobaye sensibilisé contre le choc anaphylactique.

— Chez le chien, elle évite l'hémoconcentration et la chute de la tension artérielle.

— Chez l'homme, les expériences suivantes ont pu être réalisées : après une injection intraveineuse lente de 0,2 mg. d'adrénaline, on voit apparaître une élévation passagère du taux de l'histamine dans le plasma. Si l'on donne de l'Antistine avant l'injection d'adrénaline, on freine ou réduit l'élévation du taux de l'histamine après l'injection d'adrénaline.

— Elle atténue la triade réactionnelle de Lewis due à l'injection intradermique d'une petite quantité d'histamine.

— Elle possède une action efficace contre les effets secondaires qui peuvent résulter d'une injection d'histamine.

En outre, elle est dotée d'une considérable marge de sécurité et bien tolérée; des expériences sur l'animal : instillations répétées dans le cul-de-sac conjonctival du lapin, injections sous-cutanées suivies chez la souris, administration par voie buccale au chat, et les résultats d'études cliniques nombreuses ont apporté la preuve que cet antihistaminique n'a aucune action irritative locale, n'est pas toxique, et n'a qu'un très faible pouvoir d'accumulation.

Georges BICKEL constatait, dès 1947, qu'elle a donné « un peu moins d'actions secondaires que le 2786 R.P. », ajoutant d'ailleurs qu'il s'agit « là cependant d'impressions strictement personnelles » et « ce n'est qu'au fur et à mesure de la généralisation de leur emploi que la valeur et les inconvénients respectifs des antihistaminiques, actuellement à la disposition des médecins, pourront être définitivement appréciés ».

Après plusieurs années d'antihistaminothérapie en médecine générale, la phénylbenzylaminométhylimidazoline nous est apparue comme un antihistaminique puissant bien toléré par l'organisme et ne provoquant aucune réaction tissulaire.

C'est donc l'Antistine que nous avons choisie pour nos recherches concernant l'antihistaminothérapie en obstétrique.

L'ANTIHISTAMINOTHÉRAPIE EN OBSTÉTRIQUE

Deux groupes de maladies bénéficieront de l'antihistaminothérapie chez la femme : d'une part celui des accidents allergiques susceptibles de s'observer en dehors de l'état puerpéral, d'autre part celui des affections spécifiques à cet état.

Nous n'insisterons pas sur le premier groupe de maladies, car il faudrait déborder largement sur un chapitre de pathologie générale et reprendre un à un tous les accidents allergiques.

A. — ANALOGIE ENTRE TROUBLES CATAMENIAUX ET TROUBLES DUS A L'ETAT PUERPERAL

Nous étudierons cependant dès maintenant l'analogie, quant à leur expression clinique et leur sensibilité à une thérapeutique identique, qui existe entre les phénomènes cataméniaux et les états dus à la gravidité.

En effet, de même qu'ils sont signalés au cours de l'état puerpéral, se reproduisent à l'occasion de chaque cycle menstruel, chez certaines malades, des phénomènes qui, de par leur périodicité, semblent en relation avec un trouble de la sécrétion endogène, mais qui se manifestent par des accidents allergiques : accidents de divers types selon qu'ils atteignent l'appareil respiratoire, cutané, digestif, nerveux ou oculaire.

1° *Accidents atteignant l'appareil respiratoire :*

Ce sont des accidents à type d'asthme bronchique, parfois même simple toux spasmodique en relation avec le cycle cataménial : nous citerons l'observation d'une de nos malades (con-

férer observation n° 1) qui présentait régulièrement, trois ou quatre jours avant le début des règles, des crises d'asthme qui ne disparaissaient que quarante-huit heures après le début des règles.

L. ZIZINE, dans sa thèse : « Asthme et troubles endocrino-génitaux » du 17 mai 1949, insiste sur la réalité des incidences des troubles menstruels et de l'asthme, et les deux possibilités de ce domaine : asthme avec déficit apparent de la fonction menstruelle et asthme chez les malades atteintes de surcharge œstrogénique présumée. Tous les troubles, pour ZIZINE, relèveraient du dérèglement d'une « centrale » neuroendocrinienne sur laquelle s'exercerait l'action de la substance hormonale, mais dérèglement se traduisant par des manifestations allergiques.

2° *Accidents atteignant l'appareil cutané :*

Ils se manifestent par des troubles à type d'herpès, d'urticaire ou de prurit.

PASTEUR-VALLERY-RADOT signale dans son Précis sur les maladies allergiques : « L'urticaire peut survenir à la période des règles et être due, pour certains auteurs, à une sensibilisation aux œstrogènes ou à la progestérone » et « l'herpès cataménial, l'herpès des femmes enceintes pourraient être dus à une sensibilisation interne » (Robert RAYNAUD), insistant bien ainsi sur le rapprochement entre l'herpès cataménial et l'herpès des femmes enceintes.

Nous avons traité avec succès par l'Antistine, d'une part une série de malades atteintes de prurit vulvaire cataménial et, d'autre part, une autre série de malades dont le prurit n'est apparu qu'au cours de la grossesse. Ces prurits étaient restés rebelles aux thérapeutiques locales.

3° *Accidents divers atteignant les appareils digestif, nerveux ou oculaire.*

Ils se traduisent soit par des nausées, soit par des migraines ou céphalées, soit par une conjonctivite, mais leurs caractères essentiels consistent en leur périodicité et leur relation étroite avec le cycle menstruel. C'est le cas des femmes qui

présentent, en dehors de toute lésion gastrique, périodiquement au moment des règles, un état nauséux : de telles malades ont été toujours très améliorées par un traitement à l'Antistine. Une de nos malades, atteinte périodiquement vers le milieu de son cycle d'une conjonctivite bilatérale avec poussée rhumatismale (cf. observation n° 3), fut également traitée par l'antihistaminothérapie avec de bons résultats. Enfin, nous avons traité une malade chez laquelle les troubles se manifestaient par une atteinte de l'état général avec poussée thermique et asthénie (cf. observation n° 2).

Il est intéressant de rapprocher ces divers accidents cataméniaux des accidents analogues rencontrés au cours de l'état puerpéral, et de noter que les uns et les autres réagissent, comme les trois observations citées le montrent, de manière très satisfaisante à la thérapeutique antihistaminique.

Il s'agirait en effet, et l'argument thérapeutique est favorable à cette hypothèse, d'une « allergie endocrinienne ».

Une telle allergie aux hormones endogènes avait été signalée par B. ZONDECK et Y.-M. BOMBERG dont les travaux furent l'objet d'un premier rapport dans le *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* en janvier 1945 : « Nous avons montré que certaines manifestations pathologiques sont en corrélation avec la sensibilité à l'égard des hormones endogènes. C'est pourquoi elles ont été désignées comme des conditions de l'allergie " endocrinienne ". »

Dans certaines conditions pathologiques, en rapport avec le cycle menstruel ou l'apparition de la ménopause, les réactions de la peau aux hormones stéroïdes — œstrone, œstradiol, progestérone, prégnañdiol, testostérone, androstérone ou acétate de désoxycorticostérone — pourront être mises en évidence chez la malade par des tests cutanés actifs.

Il peut se produire des conditions de sensibilité analogues à l'insuline et au prolan. On peut également démontrer une hypersensibilité de l'allergie endocrinienne au moyen du « recurrent test » (test chronique), c'est-à-dire par l'apparition d'une réaction locale au niveau du premier test intracutané, à la suite d'une injection sous-cutanée vingt-quatre heures après d'hormone allergique dans un endroit indemne.

Quand la réaction cutanée dans les cas d'allergie endocrinienne est retardée, cela se produit souvent au cours de la période prémenstruelle, à un moment qui correspond à l'atteinte du niveau maximum dans le corps, de l'hormone allergique en question (test retardé).

Des résultats cliniques favorables, obtenus par la désensibilisation, fournissent une autre preuve que les troubles en question sont causés par une allergie endocrinienne. On a observé une allergie aux hormones endogènes chez des femmes souffrant de troubles relatifs à la menstruation ou à la ménopause, mais jamais chez des sujets sains.

Les résultats de nos études nous ont conduit à supposer que certaines conditions gynécologiques, telles que le « *pruritus vulvae* » et différents troubles prémenstruels sont soumis par l'allergie aux hormones endogènes.

Ceci est également vrai pour les troubles reconnus comme étant de nature allergique (asthme, rhinite vasomotrice, « angioneurotic edema » et urticaire), en rapport avec la menstruation et la ménopause.

Dans le *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire*, les mêmes auteurs rapportent, en février 1947, soixante-six nouveaux cas de femmes chez lesquelles la sensibilité aux hormones endogènes donne naissance aux diverses manifestations allergiques. Par contre, ils ne trouvèrent là encore, en aucune phase du cycle, l'état d'allergie endocrinienne chez les femmes bien portantes. Ces troubles cataméniaux et certains troubles analogues de l'état puerpéral seraient dus, pour ces auteurs, à un « état d'hypersensibilité aux produits endogènes des glandes endocrines », état qui se manifeste par des accidents allergiques.

HERSCHBERG, aussi, signale au cours de la séance du 3 mai 1949 de la « Société médico-chirurgicale des hôpitaux libres », qu'il existe des états de sensibilisation aux hormones stéroïques décelables par une intradermoréaction à ces hormones.

Sur trente malades testées, il a pu découvrir quatre cas de réaction positive à la folliculine et les traiter par une désensibilisation progressive avec cette hormone. Les résultats cli-

niques de ces quatre cas ont été extrêmement favorables, et les divers symptômes ont disparu en l'espace de trois ou quatre semaines, sans aucune autre thérapeutique.

Remarquons d'ailleurs que, si nous sommes-là en présence d'une manifestation allergique, c'est une allergie d'un genre tout à fait spécial, puisque provoquée, non comme c'est le cas le plus fréquent, par une substance étrangère au corps, mais, bien au contraire, par une sécrétion endogène.

En somme, si la théorie de l'allergie endocrinienne est séduisante et permet de concilier les constatations cliniques et expérimentales d'une part, et les résultats thérapeutiques favorables d'autre part, elle ne permet pas de démontrer la pathogénie intime de ces divers troubles.

Nous nous contenterons donc, pour conclure ce chapitre, et quelle que soit la valeur de la théorie de l'allergie endocrinienne, de constater :

1) l'analogie clinique entre certains phénomènes cataméniaux et certains troubles propres à l'état puerpéral;

2) la sensibilité de ces troubles cataméniaux et des troubles analogues survenant au cours de la puerpéralité, à une thérapeutique antihistaminique.

B

Les premiers essais concernant l'antihistaminothérapie dans le domaine purement obstétrical furent effectués en septembre 1947 par Paul WALTER, Pierre VELLAY et Michel SAPIR, dont les recherches se poursuivirent jusqu'à maintenant.

I. — TROUBLES « SYMPATHIQUES » DE LA GROSSESSE

L'ensemble de ces troubles pathologiques sont si fréquemment rencontrés que la plupart des auteurs les décrivent comme les signes même de la grossesse. Ils consistent principalement en nausées très fréquentes au début, mais qui disparaissent au troisième ou quatrième mois, en vomissements, apparaissant de préférence le matin alors que la femme est à jeun.

mais aussi à l'occasion des repas. Ces troubles stomacaux débutent généralement à la fin du premier mois. Nous citerons encore la sialorrhée et le pyrosis qui se produit soit au cours de la digestion, soit en pleine nuit, parfois accompagné de rejet de liquide gastrique sous forme de pituites acides.

On joint en général à ces troubles tout un ensemble de bizarreries psychiques : dégoûts, envies, modifications du caractère. Parfois, les vomissements se répètent avec une telle fréquence et une telle ténacité, qu'ils acquièrent une gravité particulière. Décrits par DUBOIS, « ces vomissements graves », après une période d'amaigrissement considérable suivie d'une période d'accélération du pouls et de faiblesse accentuée, pouvaient se terminer par la mort dans un état de dénutrition et de cachexie, après une phase de phénomènes nerveux : hallucination, délire, parfois coma.

Paul WALTER, Pierre VELLAY et Michel SAPIR avaient traité plus de cent malades atteints de ces troubles, en février 1949, lorsqu'ils communiquèrent leurs premiers résultats et, depuis, nous avons eu l'occasion de traiter près de deux cent cinquante cas dont nous choisirons quelques observations.

La première observation (cf. observation n° 4) concerne une malade atteinte de vomissements graves, enceinte de un mois, très fatiguée, amaigrie, qui, après avoir été guérie par une série d'A*, fit une rechute rapidement arrêtée et définitivement cette fois, par une courte reprise du traitement.

Dans la deuxième observation (cf. observation n° 5), nous présenterons une femme enceinte de deux mois et demi, atteinte de vomissements fréquents; après dix jours d'A. associée à deux injections d'une solution d'histidine I.M., nous obtenons une guérison complète et définitive.

Enfin, nous présenterons plusieurs malades, les unes atteintes de vomissements d'intensité moyenne améliorées par un traitement *per os* de trois comprimés par jour d'A., après huit jours pour l'une (cf. observation n° 7), après cinq jours de traitement pour l'autre (cf. observation n° 6).

*Nous désignerons par A. la phénylbenzylaminométhylimidazoline.

Nous pourrions multiplier les observations, elles ressemblent toutes aux quelques exemples choisis.

En règle générale, nous avons obtenu des résultats constants, souvent spectaculaires, et cela sans isolement ni prescriptions diététiques particulières. Les quelques échecs apparents semblent dus à un traitement mal suivi, car les vomissements cessent dès que la malade consent à suivre la prescription.

P. WALTER, P. VELLAY et M. SAPIR précisent : « Si, dans un certain nombre de cas, nous avons pu enregistrer rapidement une rémission nette ou une guérison complète de tous les troubles, dans d'autres cas il a fallu, par contre, prolonger la médication assez longtemps — jusqu'à trois semaines. Dans ces derniers cas, il était intéressant d'observer une réapparition des malaises — plus ou moins atténués — dès la cessation du médicament, ils disparaissaient à nouveau et définitivement avec le même traitement.

Nous avons constaté que les résultats sur les simples nausées, pesanteurs, etc., sont moins nets; dans certains cas, ces symptômes ont disparu avec les vomissements, mais nous n'avons pas encore rencontré de malades qui ne se soient au moins senties considérablement soulagées par l'emploi des anti-histaminiques. Le symptôme le plus rebelle, surtout s'il se prolonge au delà du premier tiers de la gestation, la « brûlure d'estomac », dans sa forme isolée, nous semble encore aujourd'hui mieux influencée par l'histidine, comme l'avait signalé WALTER, en mars 1938, dans le *Bulletin de la Société de Gynécologie et Obstétrique*. »

Dans la majorité des cas, pour le traitement des formes légères, l'administration de phénylbenzylaminométhylimidazoline par voie buccale, à la dose de deux à quatre comprimés par jour, a suffi.

Dans les formes plus graves, nous avons eu recours à l'injection quotidienne de deux ampoules par voie intramusculaire pendant cinq jours, soit seule, soit associée à l'administration de un à deux comprimés *per os*. Ces doses sont suffisantes en général; mais dans les formes rebelles, après échec des voies buccale ou intramusculaire, il suffit d'avoir recours à la voie intraveineuse pour obtenir une amélioration immédiate. Quelle

que soit la voie d'introduction, il nous a semblé utile, pour éviter les rechutes, de continuer à dose réduite pendant quelques jours encore, même après la guérison complète.

Nous n'avons jamais rencontré d'intolérance à cet antihistaminique; quelques palpitations signalées par certaines malades sont facilement évitées, si on insiste pour que les comprimés soient absorbés au cours des repas. En aucun cas, le traitement n'a dû être interrompu. Nous avons fait pratiquer des contrôles sanguins à la suite du traitement, mais jamais nous n'avons relevé d'anomalie dans la formule, en particulier jamais d'agranulocytose. C'est donc là un traitement sans contre-indication, parfaitement bien toléré, et dont l'efficacité est évidente.

Il est intéressant de noter dès maintenant l'action réelle et quasi constante d'une thérapeutique par les antihistaminiques dans la plupart des syndromes dits « sympathiques », du premier tiers de la grossesse.

Car, bien qu'il n'y ait aucune preuve pathologique, un tel argument thérapeutique est en faveur d'une origine allergique de ces premiers troubles « toxémiques » de la grossesse.

II. — LES NEPHROPATHIES GRAVIDIQUES

Si les vomissements sont surtout l'apanage des grossesses au début, les troubles néphropathiques sont en général celui des gestations avancées.

Les recherches systématisées de P. WALTER, P. VELLAY et M. SAPIR leur permirent de citer une première série d'observations lors de la séance du 5 avril 1948 de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique de Paris.

Du 1^{er} décembre 1946 au 30 novembre 1947, sur 1.300 femmes, ils signalent 87 femmes présentant des symptômes de « néphropathies gravidiques », soit 6,6 %, et, parmi ces 87 femmes :

- 44 primipares;
- 43 multipares.

Résultats en discordance avec certaines autres statistiques américaines ou françaises qui accusent une majorité d'accidents

chez les primipares. On retrouve d'ailleurs, chez 24 des 43 multipares, des accidents néphropathiques au cours des grossesses antérieures.

Ils commencent alors une classification de ces divers troubles néphropathiques, classification peu rigoureuse, car les formes dites « monosymptomatiques » sont souvent accompagnées de modification fonctionnelle des reins, décélées par des examens de laboratoire plus approfondis; parmi ces 87 femmes étudiées, ils trouvent :

— 43 cas dits « monosymptomatiques » :

3 cas d'œdème pur;

20 cas d'albuminurie isolée;

20 cas d'hypertension isolée;

— 44 cas dits « polysymptomatiques ».

Ils citent ensuite les incidents ou accidents survenus à ces 87 femmes au cours de l'accouchement :

— 14 mort-nés, soit 1/6, et 1,2 % du nombre total des accouchements;

— 6 prématurés vivants (avant huit mois);

— 2 prééclampsies sans accidents maternels ou fœtaux;

— 1 hystérectomie pour infection pulmonaire à répétition, lésions graves du fond de l'œil et utérus fibromateux.

En février 1949, lors d'une nouvelle mise au point, les mêmes auteurs nous rapportent les résultats thérapeutiques probants obtenus par le traitement de l'antihistaminothérapie à l'Antistine, de ces divers cas de néphropathies, résultats portant alors sur 120 cas de malades chez lesquels des examens cliniques multipliés, contrôlés par des examens de laboratoires, avaient été pratiqués.

Depuis février 1949, les recherches se poursuivent, et c'est maintenant 740 cas de néphropathies gravidiques qui ont pu être décelés, étudiés et traités par la phénylbenzylaminométhylimidazoline.

Quels sont nos moyens d'investigation ?

Ce sont ceux préconisés par WALTER, VELLAY et SAPIR.

« Insistons d'abord sur un interrogatoire plus poussé concernant les antécédents familiaux, personnels : rhinopharyngés,

cutanés, infectieux et anaphylactiques, des examens d'urine plus complets (sédiment), prise de la T.A. à tous les examens. A la moindre anomalie, nous complétons ces examens par des explorations plus approfondies : constante d'Ambard, protéides totaux, cholestérolémie totale, Cl. plasmatique et globulaire, et la mesure de la diurèse journalière. Il est bien entendu qu'il ne s'agit nullement d'attribuer une valeur absolue à tel ou tel chiffre trouvé à un examen isolé — puisque nous savons que toutes les constantes biologiques sont soumises au cours de la gestation à de très larges fluctuations —, mais de dégager, à la suite d'une série d'examens répétés à intervalles réguliers, une tendance évolutive ou régressive. Enfin, et systématiquement, des examens oculaires répétés : fond d'œil et prise de la tension artérielle rétinienne (T.A.R.).

Au moment de l'accouchement : examens d'urine et prise régulière de la T.A. jusqu'après l'accouchement et la délivrance.

Dans le *post-partum* : surveillance des urines et de la T.A. journellement et vers le dixième jour de séjour à la maternité, car nous avons constaté qu'après une guérison semblant cliniquement acquise à ce moment, il pouvait y avoir, à plus ou moins longue échéance, une réapparition des symptômes rénaux. C'est pour cela que nous convoquons toutes nos malades pour des examens systématiques : un, trois, six mois et un an après leur accouchement, et nous estimons que c'est seulement à ce moment, tous les examens étant restés négatifs, que l'on peut parler de guérison complète, de « *restitutio ad integrum* ».

Essai de classification et de traitement des manifestations néphropathiques de la grossesse :

Il semble qu'il faille tout d'abord considérer deux groupes de malades :

— d'une part, les femmes atteintes de néphropathies antérieures à leur grossesse;

— d'autre part, et nous insisterons surtout sur ces cas, celles atteintes de néphropathies contemporaines à la grossesse et provoqués, semble-t-il, par celle-ci.

1° NÉPHROPATHIES ANTÉRIEURES A LA GROSSESSE.

Une néphrite chronique ou une néphrite aiguë peut pré-exister chez la femme, avant sa puerpéralité.

a) L'étiologie de la néphrite chronique importe peu, qu'elle soit d'origine spécifique, d'ordre saturnine, scarlatineuse, diph-térique, colibacillaire, secondaire à une néphrite aiguë ou indé-terminée, la femme peut devenir enceinte et la grossesse réveil-lera les symptômes de la néphrite chronique.

On trouvera une albuminurie apparue plus ou moins pré-cocement, en général basse au début, mais augmentant pro-gressivement, accompagnée assez tardivement de manifesta-tions de rétention chlorurée à type d'œdème.

Chez certaines pluripares, ces symptômes rénaux ne seront qu'une réapparition des troubles néphropathiques des gros-sesses antérieures. Nous rapporterons quelques résultats inté-ressants obtenus par le traitement antihistaminique (cf. obser-vations n° 8 et 12).

b) On peut aussi rencontrer le cas d'une femme qui, peu de temps avant sa conception, a présenté une néphrite aiguë, soit infectieuse, soit toxique : la grossesse aggravera alors la maladie, les syndromes urinaires, œdémateux iront en s'ac-centuant, l'albuminurie augmentera rapidement, deviendra par-fois massive, souvent accompagnée d'oligurie. Des œdèmes très prononcés, des troubles digestifs, azotémiques et cardiovascu-laires pourront survenir, l'urée sanguine augmentera, et la mort peu suivre, au cours d'une crise d'urémie.

Nous citerons un cas de néphrite aiguë survenue au cours de la gravidité et traitée avec succès par l'antihistaminothé-rapie, cas signalé dans le service du docteur Ladislaus BIRO à Budapest (cf. observation n° 9), qui rapporte en outre dix cas de glomérulo-néphrites aiguës diffuses et trois cas de néphri-tes en foyer également traités avec succès.

c) Nous éliminerons bien entendu, par l'examen général complet de toute femme enceinte, les troubles dus à une infec-tion susceptible, en dehors des néphropathies gravidiques,

d'être la cause soit d'une albuminurie : par exemple, maladie infectieuse, soit d'un œdème, par exemple, varices, phlébite, cirrhose, sans parler de l'œdème cardiaque, soit d'une hypertension : sclérose vasculaire, athéromateuse ou « hypertension solitaire ».

Après avoir éliminé ces diverses affections, nous pouvons aborder l'étude des néphropathies purement gravidiques.

2° NÉPHROPATHIES GRAVIDIQUES.

Nous allons très schématiquement les classer selon leurs diverses manifestations cliniques, en formes monosymptomatiques et formes polysymptomatiques; en réalité, et les travaux de MILLIEZ le prouvent, il existe une intrication beaucoup plus poussée, mais il faudrait, pour faire une étude complète de la fonction rénale chez chaque femme enceinte, disposer, comme cela existe dans certains hôpitaux américains, d'un service spécialisé dans l'étude des néphropathies, adjoint au service de maternité. Alors seulement, nous pourrions obtenir des examens rénaux complets systématiques, bénéficier des techniques d'exploration rénale telles que pyélographie, préconisée par MILLIEZ, et mesure des clearances, méthode récemment décrite par HAMBURGER et RYCKEWAERT, afin de recueillir des renseignements précieux sur l'activité rénale.

a) *Formes monosymptomatiques.*

— *Œdème pur :*

La néphropathie peut se manifester uniquement par de l'œdème pur, souvent peu important au début et localisé aux malléoles. Dans ces formes rares (3 cas sur 87), on décèle ni albuminurie ni hypertension, tout au moins au début.

— *Albuminurie isolée :*

Un peu plus fréquentes (20 cas sur 87) sont les néphropathies se manifestant par la présence isolée de l'albumine dans les urines.

Toute présence nouvelle d'albumine chez une femme enceinte doit être un signe d'alarme et doit inciter à renouveler plus

fréquemment les examens, en surveillant chaque fois la tension artérielle. Si l'albumine persiste, il ne faut pas hésiter à compléter l'examen de la malade par des explorations plus approfondies :

- examen cytot bactériologique des urines;
- examen de sang : dosage d'urée sanguine, dosage des protéides totaux, cholestérolémie, complétés si nécessaire par un dosage du chlore sanguin, de la réserve alcaline et une recherche du rapport sérine sur globuline;
- épreuves fonctionnelles d'exploration rénale : constante d'Ambard, complétée si possible par l'épreuve d'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine et de l'épreuve de la concentration de Volhard.

Il sera bon de faire compléter ces examens par des examens spéciaux en adressant le sujet :

- à l'oculiste, afin d'obtenir un examen du fond de l'œil et de la T.A. rétinienne;
- à l'otorhinolaryngologiste, afin de s'assurer qu'il n'y a pas, à l'origine, une néphrite subaiguë, une infection amygdalienne ou pharyngée.

— *Hypertension isolée.*

C'est là une manifestation également fréquente des néphropathies gravidiques. Elle peut d'ailleurs être la seule de ces manifestations (20 cas sur 87) ou tout au moins en être la première.

C'est afin de la découvrir dès son début que la prise de T.A. doit être faite lors de chaque examen de la femme enceinte, car si l'on ne peut nullement attribuer de valeur à un chiffre anormal de T.A. trouvé à un examen isolé, une série d'examens de T.A. à intervalles réguliers peuvent dégager une tendance évolutive vers l'hypertension. Dans ce cas, il sera également nécessaire de compléter par des examens oculaires : examen du fond de l'œil, prise de la T.A. rétinienne et des examens d'exploration rénale.

b) Formes polysymptomatiques.

Ces formes représentent plus de la moitié des formes de néphropathie; elles se caractérisent par l'association de plusieurs des symptômes précédemment décrits :

- soit albumine et œdème;
- soit albumine et hypertension;
- soit œdème et hypertension;
- soit, le plus fréquemment, association des trois principaux symptômes : albumine, œdème et hypertension.

Parfois se surajoute un certain degré d'oligurie.

A ces troubles objectifs se mêlent un ensemble de troubles subjectifs variant avec les malades : état de fatigue, lassitude, malaises postprandiaux, douleurs au creux épigastrique connues sous le nom de « barre de Chaussier », insomnie, céphalées fronto-occipitales ou rétro-orbitaires, bourdonnements d'oreilles, crampes, névralgies faciales, ensemble de troubles qui, s'ils s'accroissent, réalisent l'état décrit par BAR sous le nom « d'éclampsisme ».

c) Conduite à tenir.

En présence de ces principaux symptômes, isolés ou associés, un examen général complet de la malade s'impose, complété par l'exploration rénale à l'aide des examens de laboratoire déjà mentionnés. S'il n'est pas toujours possible d'obtenir tous ces examens, il nous faudra au moins ceux qui nous ont semblé absolument indispensables :

- d'une part, la constante d'Ambard et l'examen du sédiment urinaire;
- d'autre part, la prise de la T.A. rétinienne et l'examen du fond de l'œil.

Il faudra multiplier le nombre des examens à intervalle régulier, avec prise de T.A., et rechercher de l'albumine dans les urines chaque fois.

d) Complications.

Si le diagnostic n'a pas été porté précocement et si la néphropathie n'a pas été traitée dès le début, nous pouvons voir survenir des complications redoutables qui se manifeste-

ront sous forme d'accidents aigus. Ce sont, d'une part, le décollement prématuré du placenta normalement inséré et, d'autre part, une poussée hypertensive particulièrement redoutable pour le fœtus, puisqu'elle peut entraîner la mort par anasarque fœto-placentaire, et pour la mère puisqu'elle peut aussi évoluer vers un état prééclamptique susceptible de donner des manifestations aiguës du type éclamptique.

e) *Essais thérapeutiques par l'antihistaminothérapie.*

Après avoir vu rapidement les divers symptômes par lesquels se manifestent les néphropathies gravidiques, nous allons citer quelques résultats obtenus au cours des essais thérapeutiques par l'antihistaminothérapie.

Les considérations suivantes sont à la base des essais poursuivis par P. WALTER, P. VELLAY et M. SAPIR :

« 1° En acceptant la classification de VOLHARD, défendue en France par CHABANIER et LOBO-ONELL, classification anatomoclinique qui semble le mieux correspondre aux connaissances actuelles sur la pathologie rénale, nous pensons pouvoir faire rentrer la majorité de nos « néphropathies gravidiques » dans la catégorie des néphrites vasculaires : glomérulonéphrites et néphroangioscléroses.

2° Les travaux expérimentaux de REILLY sur la pathogenèse de certaines lésions rénales ont prouvé le rôle du splanchnique, dont l'irritation est suivie d'une action élective sur le système vasculaire rénal, et en particulier sur les capillaires du glomérule : lésions plus ou moins profondes, plus ou moins durables, transitoires ou définitives suivant l'intensité ou la persistance de l'agent irritant. Ces travaux confirment les idées de VOLHARD et FAHR, sur le rôle du spasme vasculaire, rôle également admis par de nombreux auteurs américains, et HINSELMAN qui a mis en évidence l'existence des spasmes capillaires périphériques au cours des néphropathies de la grossesse.

3° L'hypothèse d'une origine allergique des syndromes néphropathiques de la grossesse, défendue par MM. LÉVY-SOLAL et TZANCK, conception admise par certains auteurs fran-

gaïs et étrangers, transposait sur le plan de la pathologie obstétricale, ce qui était déjà admis sur le plan de la pathologie rénale, c'est-à-dire l'existence de « glomérulonéphrites allergiques ».

Pendant la phase de recherches, nous avons, avant de commencer le traitement antihistaminique, essayé le traitement classique suivant : repos au lit, avec, suivant la gravité, soit la diète hydrique à l'eau lactosée pendant deux jours, suivie du régime lacté avant de passer au régime végétarien déchloruré; soit, d'emblée, dans les cas qui nous ont semblé moins graves, le régime déchloruré sévère.

Nous n'avons entrepris le traitement antihistaminique qu'après échec d'une telle thérapeutique.

f) Posologie et mode d'administration.

La question d'intolérance ne se posant pas, nous frappons d'autant plus fort que l'état est plus grave, et nous nous baserons sur l'importance des phénomènes subjectifs et objectifs pour guider notre thérapeutique.

À la voie buccale, que nous réserverons aux cas bénins, nous préférons la voie intramusculaire, dans les autres cas. C'est la voie intraveineuse que nous utiliserons dans le traitement d'attaque des hypertensions et des complications aiguës.

Nous avons obtenu de bons résultats en associant la voie buccale à la voie intramusculaire.

Nous prescrivons, selon les cas, la phénylbenzylaminométhylimidazoline :

- par la voie buccale, à la dose de un comprimé trois fois par jour (nous recommandons à la malade d'absorber ces comprimés au cours des repas), mais nous pouvons prescrire six comprimés sans craindre la moindre réaction, si la malade se conforme à notre recommandation;
- par la voie intramusculaire, aux doses de 2 cm³ deux à trois fois par jour;
- par la voie intraveineuse, aux doses de 1 à 2 cm³ deux à trois fois par jour à injecter très lentement. Nous avons, dans certains cas, injecté sans aucun inconvé-

nient, quatre ampoules de 2 cc. en une heure, par voie intraveineuse;

- si on associe les voies buccale et intramusculaire, la dose de deux comprimés et de deux ampoules de 2 cm³ intramusculaire suffit en général.

Il ne nous a semblé, dans aucun cas, y avoir d'accoutumance.

Des traitements prolongés, ou plusieurs fois interrompus et repris, nous ont toujours donné les mêmes résultats, et cela sans augmentation des doses.

Nous ne connaissons pas de contre-indications et nous n'avons, jusqu'à présent, rencontré aucun cas d'intolérance, même aux doses élevées employées dans le traitement des complications aiguës à type d'éclampsie. Nous avons, dans les formes d'hypertension associée à l'albuminurie et aux œdèmes, ajouté à l'antihistaminique A, la novocaïne par voie intraveineuse (5 à 10 cm³ à 1 %, une à deux fois par jour). Les résultats obtenus nous semblent plus rapides et plus nets : déclenchement de la diurèse, amorce de la baisse de l'hypertension. Cette dernière, transitoire sous l'action de la novocaïne seule, s'accroît sous l'influence de l'antihistaminique, et la T.A. arrive finalement à se stabiliser autour de la normale. En ce qui concerne la novocaïne, WALTER, VELLAY et SAPIR signalent qu'après plusieurs centaines d'injections aux doses précitées, ils n'ont jamais observé, sauf quelques troubles subjectifs passagers, aucun effet fâcheux ni sur la mère, ni sur le fœtus.

g) Résultats thérapeutiques :

Nous étudierons successivement l'action de l'antihistaminothérapie sur les troubles subjectifs et sur les troubles objectifs, en général; puis nous exposerons certaines remarques plus particulières, concernant les observations citées.

A) Sur les troubles subjectifs.

1) Etat général :

Les malades nous ont toujours signalé une amélioration : la lassitude et la fatigue se dissipent en général après trois ou

quatre jours de traitement, permettant dans certains cas une activité tout à fait normale.

2) *Sommeil* :

Nous avons obtenu un effet accessoire très heureux, le sommeil normal se rétablit même là où les sédatifs ordinaires du système nerveux central et les régulateurs du système neurovégétatif avaient échoué. La somnolence, due au traitement, signalée dans certains cas, est facile à faire disparaître en diminuant les doses et en réglant d'une façon précise l'horaire de l'absorption.

3) *Digestion* :

Les malades signalent la disparition des pesanteurs et des malaises postprandiaux.

4) *Les autres signes subjectifs* :

La céphalée fronto-occipitale ou rétro-orbitaire, les bourdonnements d'oreilles, les crampes rebelles aux médications usuelles, semblent être sensibles à notre thérapeutique et se dissipent plus ou moins vite suivant les formes. Nous les avons vu souvent disparaître complètement, mais réapparaître après cessation du traitement ou avec une posologie insuffisante, et céder à nouveau à une application correcte du traitement.

B) *Sur les symptômes objectifs.*

1) *La diurèse* :

Elle est souvent améliorée par l'emploi exclusif des antihistaminiques, mais dans un certain pourcentage non négligeable de cas, surtout si l'oligurie est très marquée, le déclenchement de la diurèse n'est obtenu qu'après injection intraveineuse de novocaïne, les antihistaminiques continuant et renforçant cette action.

2) *L'albuminurie* :

Quelle que soit la forme de la néphropathie, nous avons toujours vu diminuer le taux de l'albumine dans les urines.

— Dans les albuminuries massives de 2 à 10 gr., nous avons noté une diminution massive et continue, mais sans jamais arriver toutefois à une disparition complète, et cela malgré

l'intensité et la durée du traitement : après trois à cinq jours, on arrivait à un taux d'albumine immuable de 0,25 gr. à 0,50 gr.

— Par contre, dans les albuminuries moyennes ou légères, on obtient, et souvent rapidement, une disparition complète de l'albumine.

Dans certaines de nos observations, l'action des antihistaminiques pouvait être vérifiée presque expérimentalement, car des albuminuries qui avaient presque complètement disparu, réapparaissaient quelques jours après la cessation du traitement; elles cédaient à nouveau à la même thérapeutique sans augmentation de la posologie, et alors même que nous n'avions soumis ces malades à aucun régime ni déchloruré ni hypo-protéiné.

3) *Le fonctionnement rénal :*

L'étude de la constante d'Ambard et du sédiment urinaire, par des examens faits en série, nous ont permis d'apprécier les améliorations obtenues sur le fonctionnement rénal.

4) *Le fond d'œil :*

Nous avons pu constater, après une élévation transitoire de la T.A. rétinienne, une diminution progressive et persistante de cette dernière, un arrêt des phénomènes spasmodiques et, chez certaines malades, une cessation des phénomènes hémorragiques récents, leur effacement avec *restitutio ad integrum* (et cela dans des cas où la gestation continuait à évoluer).

5) *L'hypertension :*

Avant d'utiliser les antihistaminiques de synthèse, nous avons essayé, conjointement aux prescriptions classiques : diète, repos, la novocaïne par voie intraveineuse, les vitamines A, P, etc.; les résultats furent très inconstants. La novocaïne, en particulier, nous donnait bien souvent un abaissement de la T.A., mais cet abaissement portait plus sur la tension maxima que sur la minima, et cet abaissement même n'était souvent que transitoire : la tension remontait aux chiffres antérieurs et même pouvait les dépasser. Par contre, sous l'action de la novocaïne, nous avons noté, pour ainsi dire d'une

façon constante, le déclenchement d'une diurèse importante. Au début de nos essais avec les antihistaminiques (surtout par voie buccale), on avait constaté des résultats satisfaisants, mais les résultats d'ensemble ne semblaient pas tout à fait probants; en poursuivant l'expérimentation, il est apparu que la voie d'introduction et la posologie jouaient un rôle essentiel, et cela selon les formes et la gravité de l'hypertension : ce sont les voies intramusculaires et intraveineuses qui représentent le mode d'attaque des hypertensions.

C'est ainsi, en variant et en associant l'absorption par voie buccale et l'administration par voie intramusculaire ou intraveineuse, en graduant les doses selon l'intensité des phénomènes, que nous pouvons enregistrer actuellement des résultats favorables avec une constance remarquable.

3° REMARQUES CONCERNANT LES OBSERVATIONS CITÉES.

— Le cas de Mme F... (observation n° 8) nous a semblé particulièrement intéressant : deux grossesses successives donnent, chez cette femme atteinte de néphropathie, un enfant mort et une fausse-couche. Tout laissait présager un résultat au moins aussi désastreux pour la troisième grossesse, puisqu'on notait, pour la première fois, une altération du fond de l'œil.

Le traitement antihistaminique par l'A. a permis de mener à bien la gestation, sans incident et sans aggravation de l'état néphrétique. Cette femme, chez qui l'interruption de grossesse avait été envisagée, a pu ainsi avoir, à quarante et un ans, un enfant vivant.

— Madame M... (cf. observation n° 10), malgré le régime hypochloré et hypoazoté, fait au septième mois une brusque poussée avec œdème. Après sept jours de traitement par les comprimés de A., l'état général de la femme est redevenu normal, l'œdème a disparu et la T.A. a baissé à 14-10.

Elle se maintiendra ainsi jusqu'à l'accouchement normal d'un enfant de 3.030 gr., pour descendre dans les suites de couches à 12-7.

— Madame P... (cf. observation n° 11), fait à huit mois et demi une brusque poussée d'hypertension à 20-9 avec œdème. Immédiatement après le début du traitement, la T.A. descend à 15-9. Nous avons d'ailleurs, dans ce cas, commencé par une injection de novocaïne I.V. associée à l'antihistaminothérapie par l'A. La tension se maintiendra à 14-5 jusqu'à l'accouchement normal. A sa sortie, T.A. : 11,5-7.

— Nous présentons, dans l'observation n° 12, le cas particulièrement intéressant d'une malade qui avait eu déjà une grossesse mal suivie semble-t-il, et se terminant par une crise d'éclampsie et un enfant mort.

Cette femme, de nouveau enceinte, présente dès le huitième mois certains signes d'alarme : œdème, céphalée, qui ne cessent pas par le repos.

Devant ce tableau, et la T.A. s'élevant, nous commençons notre traitement associé au régime sans sel. Trois semaines plus tard, la malade est très améliorée par ce traitement et la T.A. redevient normale. Mais, ayant cessé d'elle-même son traitement au huitième mois, la T.A. remonte brusquement à 18,5-8,5, avec céphalées et fatigue générale. On réussit, par un nouveau traitement antihistaminique avec l'A., à rétablir une T.A. normale, ce qui permet à la femme d'accoucher normalement d'un enfant de 4.040 gr.

De ces observations, dont nous pourrions multiplier les exemples, nous pouvons donc conclure à l'action rapide, parfois même spectaculaire, et quasi constante de l'antihistaminothérapie dans le cas de néphropathies purement gravidiques : les malades obtiennent constamment, en quelques jours, une amélioration sensible de leur état général, avec abaissement de leur hypertension, disparition de l'albumine de leurs urines lorsque cette albuminurie était purement gravidique, et souvent disparition complète de l'œdème.

Mais, bien que le nombre des cas traités, analogue à celui de l'observation n° 8, ne soit pas suffisant, nous pouvons espérer avoir aussi d'heureux résultats dans le traitement des néphropathies antérieures à la grossesse, lorsque l'état rénal

antérieur à la gestation est par lui-même susceptible de faire les frais de celle-ci.

Nous pouvons conclure ce chapitre thérapeutique :

1° nous pensons avoir suffisamment insisté sur l'importance des examens répétés des femmes enceintes avec, à la moindre anomalie, l'aide du laboratoire et de l'oculiste;

2° dès maintenant il nous semble utile, à titre prophylactique, de soumettre à un traitement discontinu d'une semaine sur deux, toute femme enceinte ayant présenté au cours d'une grossesse précédente un syndrome néphropathique quelconque et, *a fortiori*, toute femme atteinte de néphrite chronique, et cela dès le début de la grossesse;

3° il est utile d'autre part, dans tous les cas de néphropathies, de continuer, même après la guérison, l'emploi des antihistaminiques à doses réduites : un à deux comprimés par jour pendant une dizaine de jours environ, on ne pourra d'ailleurs cesser le traitement qu'à condition de surveiller étroitement la malade par des examens cliniques répétés, un, trois, six mois et un an après l'accouchement. Car c'est seulement alors, si les examens sont restés négatifs, que l'on peut parler de guérison complète de la néphropathie.

III. — ESSAIS DE TRAITEMENT DE L'ECLAMPSIE

Nous étudierons maintenant quelques résultats qui nous ont semblé intéressants concernant l'action des antihistaminiques dans le traitement des crises d'éclampsie. Nous avons pu grouper vingt-huit observations, nous en citerons quatre :

— dans le premier cas, il s'agit d'une malade (observation n° 14) qui a déjà fait deux crises d'éclampsie. Une heure et demi après le deuxième accès, les mêmes symptômes qui précédèrent les deux premiers accès, réapparaissent; la T.A. remonte. Alors tout laissait prévoir un nouvel accès, une injection I.V. d'A fait disparaître tous ces troubles, la malade se calme, la T.A. redevient normale. Les suites de couches sont normales.

— dans le deuxième cas (observation n° 15), la malade entre dans le service en état d'éclampsie. Six crises se succèdent, la T.A. est à 16/9, on pratique immédiatement une injection de 2 cc. de A. I.M. et 10 cc. de novocaïne à 1 % I.V. qui font immédiatement tomber la T.A. Quelques heures après, la dose d'A ayant été insuffisante, deux nouvelles crises d'éclampsie, provoquent un accouchement d'un fœtus mort de 900 grs. La femme est dans le coma : on continuera le lendemain à la dose de 8 cc. d'A. I. M. associé à 2 fois 5 cc. de novocaïne à 1 %. La malade sort alors de son coma, on continue le même traitement. L'état de la malade redevient normal quatre jours après le début de son éclampsie.

— dans le troisième cas (observation n° 16), la malade présente, huit jours après son accouchement un état prééclamp-tique avec poussée hypertensive; après un traitement antihistaminique de neuf jours, la malade peut sortir très améliorée. La T.A. est redevenue normale;

— enfin, nous citerons le cas d'une femme (observation n° 13) qui est admise au huitième mois car elle présente un ensemble de troubles pré-éclamp-tiques : troubles oculaires, barre épigastrique, hypertension artérielle et œdème important. On pratique immédiatement une saignée de 400 grs et 4 cc. de phénylbenzylaminométhylimidazoline intramusculaire, la T.A. baisse; les trois jours suivants on continuera le traitement avec 8 cc. d'antihistaminique intramusculaire et 2 fois 5 cc. de novocaïne à 1 %, le troisième jour, la femme est en travail, on applique un forceps : l'enfant est vivant, on continuera dans les suites de couches le traitement antihistaminique intramusculaire et la T.A. baissera régulièrement pour se stabiliser à un chiffre normal.

Dans ces quatre cas, nous avons pu sauver la femme et dans trois cas, l'enfant; nous avons chaque fois vu l'état de la malade s'améliorer rapidement sous l'effet du traitement antihistaminique. Dans les deux derniers cas nous avons pu, par ce traitement, éviter à la femme la crise d'éclampsie. Non seulement nous n'avons eu aucun cas mortel pour la femme depuis que nous pratiquons le traitement antihistaminique mais encore dans bien des cas, il a été possible de sauver l'enfant.

Dans une étude récente sur l'éclampsie, le Docteur Ernest PAGE pense que la plupart des mères atteintes de toxémie meurent des effets secondaires de l'hypertension dans l'éclampsie, cela serait dû à des facteurs nerveux ou chimiques. Il a constaté la présence de grandes quantités de protéine dans les urines de prééclampsie et une altération de la fonction tubulaire : au lieu de rejeter l'histidine des acides aminés, comme les tubes le font normalement pendant la grossesse, on constaterait un retour à l'état de non parturition et l'histidine serait complètement réabsorbée.

J. HOEBAUER nous signale aussi que l'important pouvoir de destruction de l'histamine que présente toujours le sang au cours des gestations normales, était considérablement diminué dans le cas de pré-éclampsie grave et qu'il était particulièrement bas dans les cas de décollement prématuré du placenta. Il ajoute que l'administration de préparation d'Adrénal cortex qui s'oppose à l'histamine, et de transfusion sanguine, se sont avérées comme ayant une valeur thérapeutique.

Pour tous ces auteurs il y aurait donc à l'origine de l'accident aigu, un trouble d'origine histaminique. Quelle que soit la valeur des hypothèses concernant la pathogénie des accidents de « la toxémie gravidique » il nous suffira pour le moment de constater les résultats thérapeutiques réels obtenus avec un médicament spécifiquement anti-histaminique.

OBSERVATIONS

TROUBLES CATAMÉNIAUX.

OBSERVATION N° 1

Madame E... Cette malade, âgée de vingt-six ans, présente depuis plusieurs années des crises d'asthme en rapport, semble-t-il, avec son cycle menstruel. Elles apparaissent en effet trois ou quatre jours avant la venue des règles et disparaissent quarante-huit heures après le début de celles-ci. Elles ont en outre un maximum saisonnier : printemps, automne.

Nous prescrivons à Madame E... deux comprimés de A. par jour, les dix jours qui précèdent la date probable des règles. Le résultat est parfait. Madame E... ne présente pas le moindre accès.

Le mois suivant, nous faisons la contre-épreuve en supprimant toute médication. La crise d'asthme éclate, et nous n'avons pu l'enrayer qu'avec des doses élevées : cinq comprimés par vingt-quatre heures.

Le cycle suivant, nous prescrivons de nouveau la phénylbenzylamino-méthylimidazoline de façon préventive : aucune crise ne survient.

OBSERVATION N° 2

Madame F..., âgée de quarante et un ans, a présenté chaque mois, lors de la période correspondant à ses règles, des poussées thermiques (variant de 38°5 à 40°) avec asthénie entraînant l'alitement.

Au cinquième mois, devant la répétition de ces phénomènes, nous lui avons prescrit l'A. à raison de deux comprimés par vingt-quatre heures, pendant les cinq jours qui précédaient la date correspondant à ses règles.

(femme très bien réglée, tous les vingt-huit jours). Dès lors, Madame F... ne présente plus aucun trouble thermique aux périodes critiques.

OBSERVATION N° 3

Madame M... nous est adressée pour conjonctivite bilatérale et poussée rhumatismale (épaule et coude gauche) apparaissant chaque mois, vers le milieu du cycle menstruel, et allant en augmentant jusqu'à l'apparition des règles pour disparaître brusquement avec celles-ci.

La médication soufrée, l'auto-hémo, les vitamines n'avaient produit jusqu'alors qu'une amélioration du facteur rhumatismal sans jamais atteindre le facteur oculaire.

Nous essayons alors la médication antihistaminique :

— le premier mois, nous avons fait commencer la phénylbenzylamino-méthylimidazoline à partir du douzième jour qui précède les règles, et pour la première fois. Madame M... n'eut aucune manifestation rhumatismale ou oculaire;

— le deuxième, nous avons supprimé l'antihistaminothérapie et seulement fait auto-hémo et folliculine en raison de l'hypoménorrhée. Les troubles oculaires furent intenses, les troubles rhumatoïdes légers;

— le troisième mois, nous avons prescrit l'antihistaminique A. à partir du sixième jour avant les règles. Les phénomènes oculaires apparurent, mais très atténués;

— le quatrième mois, nous avons de nouveau prescrit les antihistaminiques à partir du douzième jour avant les règles et, cette fois, elles se passèrent sans incident.

VOMISSEMENTS.

OBSERVATION N° 4

Madame E..., primipare et primigeste. Agée de vingt et un ans.

Antécédents : rougeole, coqueluche.

Règles : premières à quinze ans; régulières, tous les vingt-huit jours; durée : quatre à cinq jours.

Dernières règles normales : du 9 au 14 avril 1948.

Poids de la malade : 54 kg.

Madame E... commence à vomir le 15 mai : elle ne tolère aucune alimentation ni liquide ni solide. Elle vomit ses aliments quelques minutes après leur ingestion. On ne note pas de sialorrhée.

✓ Madame E... n'a jamais eu ni migraine, ni urticaire, ni asthme.

On donne un traitement composé d'adrénaline *per os* et de potion de Rivière.

Le résultat du traitement étant nul, elle entre dans le service le 26 mai 1948. Elle a maigri de 1 kg. 700 depuis le 15 mai, et ne pèse plus que 52 kg. 300. Elle se plaint d'être très fatiguée et est très pâle. Les vomissements persistent, non influencés par la position.

On commence alors un traitement à la phénylbenzylaminométhylimidazoline.

Schéma du traitement :

Date	Poids	Thérapeutique
26-5-48	52 kg. 300	A. I.M. + 3 comprimés A. + 5 mgr. d'acé-
	T. A. 10,5-5	tate de désoxycorticostérone
27-5-48		«
28-5-48		«
29-5-48		A. I.M. + phényléthylmalonylurée 10 cg.
30-5-48		«
31-5-48		«
1 ^{er} -6-48		«
2-6-48		«
3-6-48		«
4-6-48		«
5-6-48		«

Le 5 juin 1948, la malade quitte le service, ne vomissant plus depuis le 2 juin, date de reprise du traitement par l'antihistaminique.

Pas de vomissement pendant trois jours. Mais, le 8 juin : trois vomissements. Le 9 juin, on prescrit : progestérone et calmant, sans résultat.

Jusqu'au 21 juin, les vomissements seront beaucoup moins fréquents, plus irréguliers, et survenant surtout le matin.

Du 21 au 24 juin : vomissements de nouveau plus fréquents : trois à quatre par vingt-quatre heures, vomissements liquides ou solides.

La malade est très fatiguée et doit garder le lit.

Le 24 juin 1948, on décide de nouveau une hospitalisation en raison des vomissements et de l'état de fatigue.

Madame E... est alors enceinte de deux mois.

— T.A. : 10,5-7.

— Albumine : 0.

— Acétone : 0.

— Constante d'Ambard : 0,072.

— Urée sanguine : 0,20.

— Glycémie : normale.

— Poids : 49 kg. 700.

On décide de reprendre le traitement antihistaminique .

Schéma du traitement :

Date	Poids	Vomissem.	Thérapeutique
24-6-48 ..	49 kg. 700	4	A. I.M. + acétate de désoxy-corticostérone
25-6-48 ..		4	A. I.M. + 2 comprimés d'acétate de désoxycorticostérone
26-6-48 ..		4	A. I.M. + solution d'histidine
27-6-48 ..		4	«
28-6-48 ..			«
29-6-48 ..		1	A. I.M. + solution d'histidine + belladone + phényléthyl-malonylurée
30-6-48 ..	51 kg. 300	1	A. I.M.
1 ^{er} -7-48 ..		0	«
2-7-48 ..		0	«

Les 29 et 30 juin, un seul vomissement le matin au réveil.

A partir du 1^{er} juillet, les vomissements cessent.

La malade sort du service le 2, ayant repris 1 kg. 600. Elle continuera à prendre un comprimé de phénylaminométhylimidazoline dès son réveil pendant une semaine.

Aucun vomissement n'a plus été signalé par la malade.

OBSERVATION N° 5

(Service du docteur WALTER — Observation du docteur VELLAY)

Madame L..., âgée de trente-deux ans, hospitalisée à l'hôpital Rothschild, lit n° 4.

Lors d'une première grossesse en 1936 : vomissements incoercibles jusqu'au cinquième mois. Pas d'albuminurie, pas d'hypertension artérielle à ce moment. Aurait eu une pyélonéphrite au cinquième mois et huit jours après l'accouchement.

En 1947, grossesse extra-utérine : vomissements importants dès le début de la grossesse et jusqu'à deux mois et demi, date à laquelle on intervient chirurgicalement à Villejuif. On aurait enlevé, au cours de l'intervention, l'ovaire gauche. Il n'y a pas eu d'exploration rénale à ce moment, en dehors de l'absence d'albumine et d'hypertension.

Autres antécédents : scarlatine, rougeole, non compliquées. Opérée d'un goitre exophtalmique en 1945. Cystite bénigne en 1946. Ulcération pylorique décelée en 1947 sur une radiographie faite à Villejuif, bien que symptomatologie d'ulcère peu nette.

Actuellement, femme enceinte de deux mois et demi, qui se plaint de vomissements continuels, à presque tous les repas. Elle aurait maigri de plusieurs kilos. Très nerveuse. Mais poulx à 60. Tension artérielle à 17,5-8. En outre, se plaint de douleurs lombaires basses. Pas d'œdème des membres inférieurs bien que la malade signale avoir de temps en temps de l'œdème malléolaire.

Autres examens :

- pas de nouvelle tumeur thyroïdienne;
- cœur : R.A.S.;
- foie et rate : normaux;
- aucune douleur à la miction;
- urine : normale.

Entre dans le service le 24 mai 1948 pour le traitement de ses vomissements.

Examens complémentaires faits dans le service :

- urée sanguine : 0,20;
- constante d'Ambard : 0,062.

Schéma du traitement :

Date	Poids	Thérapeutique
24-5-48 ..	41 kg. 800	2 cc. d'A. I.V. + 2 comprimés <i>per os</i>
25-5-48 ..		«
26-5-48 ..		A. I.M. + 3 comprimés <i>per os</i>
27-5-48 ..		«
28-5-48 ..		A. I.M. + solution de chlorhydrate et histidine I.D.
29-5-48 ..	39 kg. 900	«

On continue ce traitement jusqu'au 2 juin, encouragé par la diminution de la fréquence des vomissements qui cesseront définitivement le 2 juin.

Du 2 au 5 juin, on continue l'antihistaminique A. I.M. seule. Pas de vomissement.

La malade sort le 5; poids : 43 kg. 350.

Aucun autre vomissement n'a été signalé par la malade ensuite.

OBSERVATION N° 6

Madame P..., âgée de vingt-six ans, primipare, vue le 25 mars 1948, enceinte de huit mois.

Sa grossesse a évolué normalement, mais depuis quelques jours vomissements fréquents lui interdisant toute alimentation liquide ou solide. Mise à trois comprimés de A. par vingt-quatre heures, *per os*, son état s'améliore rapidement et, après cinq jours de traitement, Madame P... supporte indifféremment les liquides et les solides.

OBSERVATION N° 7

Madame G..., âgée de vingt-deux ans, primipare, vue le 6 février 1948, enceinte de six mois, elle accuse des brûlures d'estomac violentes et des vomissements irréguliers variant de deux à six par jour.

Nous lui prescrivons trois comprimés de A. par vingt-quatre heures. Lorsqu'elle revient nous voir le 13 février 1948, les vomissements ont complètement disparu et persistent seules de rares brûlures.

NÉPHROPATHIES.

OBSERVATION N° 8

(Docteurs WALTER, VELLAY et SAPIR)

Madame F..., âgée de quarante et un ans, a eu dans ses antécédents une rhino-pharyngite, des angines fréquentes, une amygdalectomie à vingt-deux ans.

En 1946, Madame F... présente une première grossesse qui se termine par un accouchement prématuré (sept mois et demi), avec enfant mort *in utero*, de 1.300 gr. Au cours de cette grossesse, œdèmes importants et hypertension jusqu'à 20-12. Les examens sérologiques s'avèrent négatifs chez Madame F..., comme chez son mari. Le facteur Rh ne montre aucune anomalie, mais l'examen de la fonction rénale permet de déceler une atteinte assez nette :

— K : 0,170;

— urée : 0,40;

— séd. : 1 hématie tous les dix champs;

— T.A. : 14-8.

En 1946-1947, nouvelle grossesse qui se termine par une fausse-couche spontanée de trois mois. La fonction rénale, malgré le régime sans sel très bien observé, s'est encore altérée :

— K : 0,187;

— alb. : 0,70;

— T.A. : 18-11.

Quelques mois plus tard, on découvre à la radiographie des deux reins un calcul au niveau d'un calice à gauche. Ce dernier est enlevé par le docteur MICHON, qui trouve un rein polykystique, et la biopsie permet

de déceler une intense néphrite interstitielle surajoutée. Madame F..., qui désire un enfant, passant outre les recommandations médicales, présente une nouvelle grossesse : D.R. du 9 au 12 septembre 1947. Dès le début de cette gestation, altération nette de l'état général allant de pair avec l'aggravation de l'atteinte rénale; apparition d'une albuminurie importante, et pour la première fois, nous notons une altération du fond d'œil qui ne va qu'en augmentant. Au troisième mois, devant l'état alarmant de Madame F..., on envisage l'interruption de la grossesse, avec intervention par voie haute, pour y associer une stérilisation.

Nous étions, à ce moment, au début de notre expérimentation avec les antihistaminiques et, avant de recourir à cette solution extrême, nous voulions tenter, sans grand espoir, un essai de traitement. En quelques jours, le tableau clinique s'est entièrement transformé. Tous les troubles subjectifs ont totalement disparu, faisant place à un état euphorique que nos divers examens de laboratoire n'ont fait que confirmer. A six mois et demi :

- K : 0,098;
- séd. : normale;
- alb. : 0;
- T.A. : 13-9.

Nous avons suivi Madame F... tous les huit jours, constatant le maintien de l'amélioration jusqu'au huitième mois, où Madame F... est entrée spontanément en travail, accouchant sans incidents d'un enfant vivant pesant 2.350 gr. Les suites de couches furent excellentes et Madame F... quitta le service en parfait état, avec un enfant qui s'élève normalement. Un mois après, les différents examens du fonctionnement rénal ne montrent aucune aggravation de son état néphrétique préexistant à cette gestation, malgré tout ce qu'aurait pu nous faire craindre ces débuts orageux.

OBSERVATION N° 9

(parue dans le *Wien. Med. Wschr.*, 98, du 1^{er} mai 1948,
service du docteur Ladislaus BIRO, Hôpital Anna Koltoï, Budapest)

« Après une sinusite, une femme de trente-cinq ans, enceinte et près d'accoucher, fut atteinte de glomérulo-néphrite : P.A. 155/110 mm. hg. urines : poids spécifique 1.020; albumine : 80 à 100 érythrocytes, quantité d'urine : 200 gr.

On fait à cette malade des irrigations continues des sinus à la pénicilline et lui donne en outre 300.000 U. de pénicilline par jour. Elle reste au lit, avec un régime de fruits, et commence le traitement au phénylbenzylaminométhylimidazoline ou Antistine : 100 mg. (une ampoule) par jour, par voie intramusculaire et 100-200 mg. (un comprimé = 100 mg.) trois fois par jour, par voie buccale. Au bout de deux jours, la pression est de 120/80 mm.; maux de tête et malaise ont disparu, les œdèmes ont régressé. La quantité d'urine quotidienne est de 700 gr.; sédiment : 25 à 30 érythrocytes, traces d'albumine. Deux jours plus tard, la quantité d'urine quotidienne est de 1.200 gr. en vingt-quatre heures, pression 110/65; sédiment : N.; pas d'albumine. Nous poursuivons le traitement dix jours. Entre temps, accouchement, sans aucun incident, la période consécutive se passe également bien. »

OBSERVATION N° 10

(observation du docteur VELLAY, hôpital Rothschild)

Madame M..., âgée de vingt-cinq ans, primipare, B. W. négatif, antécédents : rougeole, varicelle, scarlatine.

Le 10 novembre 1947, Madame M... est enceinte de quatre mois. T.A. : 14,5-9.

Le 2 février 1948, au sixième mois, la T.A. est de 14,5-10; on note en outre un léger œdème malléolaire. On met la malade au régime hypochlorurée et hypo-azoté.

Le 8 mars 1948, au septième mois, la T.A. s'élève à 17-10, le sommeil est agité, l'œdème malléolaire persiste, on commence alors un traitement de trois comprimés par jour de A.

Le 15 mars 1948, c'est-à-dire sept jours après, la T.A. a baissé à 14-10. La malade se sent bien, l'œdème des chevilles a disparu. Le sommeil est normal.

Le 31 mars 1948, la T.A. se maintient à 14-10.

Le 19 avril 1948, la malade entre dans le service en vue d'accoucher, sa tension est alors de 14-10. Au moment de l'accouchement, sa T.A. s'élève à 16-11, pour redescendre à 15-11 après la délivrance. L'accouchement a été normal : enfant pesant 3.030 gr., la délivrance naturelle normale pesant 600 gr.

Le 20 avril 1948, lendemain de l'accouchement, la T.A. est redescendue à 13-7.

Le 22 avril 1948, elle est de 12-7.

Le 27 avril 1948, on fait un bilan :

- T.A. : 12-7;
- K : 0,116;
- urée : 0,50;
- protéides totaux : 82,5;
- sédiment urinaire : normal.

La malade sort du service.

OBSERVATION N° 11

(service du docteur LAMAZE, Maternité des métallurgistes)

Madame P..., primipare.

Le 1^{er} octobre 1948, enceinte de trois mois et demi. T.A. : 13-7.

Le 1^{er} novembre 1948, à quatre mois et demi, T. A. : 14-7; grossesse normale.

Le 4 janvier 1949, à six mois et demi, T.A. : 14-6,5.

Le 2 février 1949, à sept mois et demi, T.A. : 12-6,5; grossesse normale.

Le 12 mars 1949, à huit mois et demi, la T.A. s'élève brusquement à 20-9. On note en outre de l'œdème malléolaire. Pas d'albumine dans ses urines.

Le 13 mars 1949, on pratique une injection intraveineuse lente d'une ampoule de 2 cc. de A. associée à 10 cc. de novocaïne à 1 %, la T.A. baisse immédiatement à 15-8.

Le 14 mars 1949 et les jours suivants, on continuera le traitement avec 2 cc. d'antihistaminique A intramusculaire. T.A. : 15-9.

Le 15 mars 1949, T.A. : 14,5-8. La femme est en travail. On pratique une rupture artificielle des membranes. La T.A. est alors de 12-7. L'accouchement a lieu normalement, la T.A. immédiatement après est de 11-6.

Le 18 avril 1949, T.A. de 11-6.

Le 19 avril 1949, T.A. de 11,5-6,5. La malade se lève le 23 avril 1949, T.A. : 12-7.

Le 24 avril 1949, T.A. de 13-7.

Le 25 avril 1949, jour de sa sortie, T.A. : 11,5-7.

OBSERVATION N° 12

(malade du docteur VELLAY)

Madame Z..., âgée de vingt et un ans.

Antécédents : rougeole, appendicectomie à l'âge de treize ans; premières règles à l'âge de treize ans; bien réglée, tous les trente jours, durée quatre à cinq jours.

En avril 1947, grossesse qui évolue normalement sans albumine, ni tension, mais aurait eu à partir du cinquième mois de l'œdème malléolaire, malade mal suivie selon ses dires; accouchement à terme; après une hémorragie importante, a fait une crise d'éclampsie le dimanche à trois heures du matin, accouchement le lundi à onze heures, coma qui a duré jusqu'au lendemain matin. Enfant mort (traitée à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand).

Rien à signaler dans les antécédents collatéraux. Deux frères bien portants.

Dans les examens pulmonaire et circulatoire, rien à signaler.

Le 5 octobre 1948, femme enceinte de cinq mois, D.R.N. : du 25 au 28 avril 1948. Aucun vomissement, pas d'œdème, traces d'albumine dans les urines depuis le début de la grossesse, nous signale la malade. T.A. non prise jusqu'à ce jour. Sommeil bon. Appétit bon; mange de tout. Céphalée bipariétale et susorbitaire. Aucun autre symptôme de la série du Brightisme.

Utérus de cinq mois, mouvements actifs perçus. B.D.C. : 0. Col court, examen général : R.A.S. T.A. : 14-7,5. On fait un bilan :

— K : 0,125;

— urée : 0,25;

— protéïdes totaux : 72,8;

— sédiment urinaire : normal.

On conseille le repos.

Le 16 octobre 1948, toute la semaine la malade a souffert de céphalées frontales et susorbitaires. La diurèse semble normale; T.A. : 15,5-8. On met la malade au régime sans sel, et à trois comprimés par jour de A.

Le 9 novembre 1948, la malade ne se sent plus fatiguée, mais les céphalées susorbitaires persistent encore, bien que moins fortes, crampes dans les jambes, sommeil assez bon, appétit bon, léger œdème des chevilles, utérus de six mois, M.A. ++ B.D.C. ++, albumine dans les urines : 0, T.A. : 13-9,5, ballonnement céphalique. T.V. : petites sensibilités au point urétral inférieur à gauche, col court. Poids : 71 kg.

Le 16 décembre 1948, bon état général, céphalées persistantes, œdème très léger. Urine normale, poids 72 kg., grossesse de sept mois et demi, M.A. +++ B.D.C. ++, tête en bas, dos à droite, T.A. : 14,5-8. On continue le traitement antihistaminique I.M., deux ampoules par vingt-quatre heures.

Le 8 janvier 1949, grossesse de huit mois, céphalées.

Actuellement, grippe depuis le 2 janvier 1949, s'est alors sentie moins bien, pas d'œdème.

A l'examen, tête en bas, dos à gauche, M.A. ++, B.D.C. ++, col court, l'A. n'a pas été faite, la T.A. s'est élevée à 18,5-8,5; on pratique immédiatement une injection I.M. de A. à renouveler dans la journée; on prescrit en outre une diète de vingt-quatre heures, et on la fait admettre à l'hôpital Rothschild.

Sous l'influence du traitement antihistaminique intramusculaire, la T.A. baisse rapidement à 14,5-7 la veille de l'accouchement.

Le 25 janvier 1949, accouchement normal, rapide, enfant du sexe masculin vivant et pesant 4.040 gr., délivrance naturelle complète pesant 700 gr., la T.A. au moment de l'accouchement monta à 15-10, ce qui nécessita une injection I.M. d'antihistaminique A.

Après l'accouchement et les jours suivants, la T.A. redescendit à 12,5-8 pour se maintenir à ce chiffre.

PRÉ-ÉCLAMPSIE ET ÉCLAMPSIE.

OBSERVATION N° 13

(service du docteur LAMAZE, Maternité du métallurgiste)

Madame L..., secondipare, âgée de trente-neuf ans.

Antécédents : scarlatine à l'âge de deux ans ayant laissé comme séquelle un strabisme de l'œil gauche.

1939 : quatre épisodes fébriles avec douleurs en barres abdominales et irradiations lombaires, douleurs s'accompagnant de cystite, nécessitant un traitement par l'uroformine (probablement atteinte rénale).

1946 : à l'occasion d'une crise d'emphysème, on découvre une hypertension à 17 qui ne persiste pas.

Antécédents obstétricaux : premières règles à dix ans, bien réglée, tous les vingt-huit jours, règles peu abondantes durant deux jours. Premier accouchement en 1929, d'un garçon pesant 3 kg. 750 (accouchement normal à terme). Fausse-couches : une provoquée en 1934; deux naturelles en 1945 (F.C. de trois mois).

Le 16 juin 1948, grossesse de quatre mois, T.A. 13-7, urines normales.

Le 21 juillet 1948, au sixième mois, T.A. 11,5-7, urines normales.

Le 7 octobre 1948, au huitième mois, admission dans le service pour troubles oculaires, barre épigastrique, T.A. 16-10, œdème important des membres inférieurs, sus-pubiens et des mains.

— A 17 h. 30, dès son entrée, on pratique une saignée de 400 gr. et on donne un lavement, on fait une I.M. de 2 cc. de A.

— A 21 h., la T.A. est redescendue à 14,5-10, nouvelle injection, I.M. de 2 cc.

Le 8 octobre 1948, 8 h. 30, T.A. 15,5-10, urines normales. On pratique au cours de la journée quatre injections I.M. d'antihistaminique A, associées à deux injections I.V. de 5 cc. de novocaïne à 1 % (une le matin, une le soir).

Le 9 octobre 1948, V.O.D. 10/10, V.O.G. 5/10, « fonds de l'œil droit et gauche normaux, macule à revoir dans huit jours », nous signale l'oculiste, T.A. 14,5-8, même traitement que la veille.

Le 10 octobre 1948, T.A. 14,5-7, même traitement que la veille.

Le 10 octobre 1948, à 14 h., application de forceps, sur sommet en O.I.D.P. chez une hypertendue, T.A. 16,5-10, pour absence de rotation et non progression de la présentation.

Extraction d'un garçon ranimé après vingt minutes de soins : désobstruction, lobéline, bains, bouche à bouche, syncortyl, pressyl, enfant pesant 2.500 gr.

Délivrance artificielle pour non décollement et accélération du poul sans hémorragie, poids du placenta 930 gr.; nous notons un cotylédon accessoire à la masse placentaire principale, T.A. après la délivrance : 12-6.

Le 11 octobre 1948, T.A. 15-10, traitement: trois injections I.M. de A.

Le 12 octobre 1948, T.A. 16-9,5, traitement : trois injections I.M. de A.

Le 13 octobre 1948, T.A. 15-9, traitement : trois injections I.M. de A. Examen de l'oculiste, O.D. : N.; O.G. : reflet maculaire un peu plus accentué, traduisant un léger œdème.

Le 14 octobre 1948, T.A. 15-9, 3 I.M. de A.

Le 15 octobre 1948, T.A. 14-8,5, 3 I.M. de A.

Le 16 octobre 1948, T.A. 14-8,5, 3 I.M. de A.

Le 17 octobre 1948, T.A. 13,5-8,5, 3 I.M. de A.

Le 18 octobre 1948, T.A. 13-7. On cesse le traitement antihistaminique.

Le 19 octobre 1948, T.A. 12-7, cette tension se maintiendra aux divers examens du 20, 24 et 28 octobre 1948.

Le 29 décembre 1948 :

— K : 0,079;

— urée : 0,23;

— cholestérol : 1,93;

— protéides totaux : 69,80;

— albumine : 0;

— sédiment urinaire : très nombreux leucocytes.

OBSERVATION N° 14

(cas cité par WIESE dans :

Die Bedeutung der allergischen Reaktion in der Schwangerschaft

« Malade à terme qui a déjà fait deux crises d'éclampsie; une heure et demie après le deuxième accès, la pression sanguine remonte à 14,5-9. En même temps, les symptômes typiques qui ont précédé les premiers

accès réapparaissent; étant donné le tableau clinique analogue, on peut s'attendre avec certitude à un troisième accès. On injecte alors 2 cc. d'A. par voie intraveineuse. Le changement du tableau clinique est impressionnant : la crise d'éclampsie attendue ne se produit pas, les symptômes décrits disparaissent, la malade se calme et reste durablement apaisée.

La T.A. baisse à 13,5-8,5; une demi-heure après l'injection, elle se fixe à 12,5-8.

Les suites de couche furent normales et le traitement usuel ne fut pas nécessaire. »

OBSERVATION N° 15

Madame F..., âgée de vingt-quatre ans, primipare, D.R. du 24 au 29 juin 1948, éclampsie.

Antécédents : héréditaires, R.A.S.; personnels, rubéole.

Au troisième mois : T.A. 13-8; urines : N.

Au quatrième mois : T.A. 10,5-6; urines : N.

Au cinquième mois : T.A. 11-6; urines : N.

Au sixième mois (le 24 juillet 1948) : T.A. 14,5-8; urines : présence d'albumine + + +, régime sans sel, à revoir dans huit jours, utérus plus petit qu'à six mois.

Le 27 juillet 1948 :

— 16 heures : admission dans le service.

Femme ayant fait *quatre crises* d'éclampsie depuis le 27 juillet à sept heures.

A l'arrivée, femme dans le coma. T.A. 16-9. Température 38°8. Au point de vue obstétrical : grossesse de cinq mois et demi. Col incomplètement effacé, perméable.

On prévient MM. LAMAZE et VELLAY qui prescrivent :

1° saignée de 400 cc. Faire d'urgence un dosage d'urée;

2° tube d'Esbach;

3° 10 cc. novocaïne I.V. à 1 %;

4° injection I.M. de phénylbenzylaminométhylimidazoline.

— 16 h. 30 : crise d'éclampsie.

— 16 h. 45 : *crise* d'éclampsie; au cours des deux crises : morphine et chloroforme.

— 17 h. 30 : vue par le docteur VELLAY.

— 18 h. : 2 cc. I.M. de A. Température 39°6. T.A. 13-8.

— 20 h. 50 : *crise*. Soins prescrits (sédol + huile camphrée).

— 21 h. : T.A. 12,5-7. 2 cc. antihistaminique A. Femme plus calme, toujours dans le coma. T.V. : col egagé, dilatation 2 fr. Rupture des membranes.

— 21 h. 05 : *crise* de peu de durée.

— 21 h. 45 : une injection I.V. de 2 cc. de A.

— 22 h. : *précrise*. Une injection de morphine I.V. + chloroforme + solucamphre.

— 22 h. 55 : accouchement spontané. Fœtus féminin : 900 gr. Placenta : 200 gr., présentant une large zone d'infarctus.

— 23 h. : une injection de solucamphre. Femme calme, toujours dans le coma. T.A. : 13-7. Température : 39°6. Pénicilline : 50.000 U.

— 24 h. : une injection I.M. de A.; même situation, la femme n'urine pas. Urée le 27 : 0,55.

Le 28 juillet 1948 :

— 6 h. : depuis minuit, la femme n'a pas refait de crise. Elle est toujours dans le coma et ne cesse de s'agiter. T.A. : 15,5-10. Température : 37°3. Urines recueillies par sondage : 200 cc. Une injection de A. I.M. + une injection de selucamphre.

— 7 h. : saignée de 200 cc. 5 cc. de novocaïne à 1 %. Babinski bilatéral. Persistance des réflexes rotuliens. A la suite de son injection de novocaïne, la malade semble chercher à comprendre où elle est. Trismus persiste. Puis elle retombe dans son coma. Résultat du dosage d'urée fait le 27 à 18 h. : 0,55.

— 9 h. : sondage vésical : 50 cc. T.A. : 13-8. Urée : 0,75. Albumine des vingt-quatre heures : 11 gr. environ.

— 14 h. 30 : la malade semble sortir de son coma. Elle fixe du regard la personne qui l'interroge. La malade est sondée à nouveau : on ramène 200 cc. d'urine claire, limpide.

— 20 h. : une injection de A. I.M. + une injection de novocaïne intraveineuse.

— 22 h. : T.A. : 14,5-9.

— 22 h. 30 : une injection de A. I.M.

Le 29 juillet 1948 :

T.A. : 11,5-8. Ce matin, la malade est sortie complètement du coma. Elle répond à son nom, demande à boire et répond aux questions.

— 15 h. : T.A. : 12,5-8. Une injection de A. I.M. Emission de 150 cc. d'urine.

— 19 h. : une injection I.M. de A. + une injection de novocaïne intraveineuse + solucamphre.

Le 30 juillet 1948 :

— 16 h. : la malade se plaint de maux de tête et de mouches devant les yeux. Nausées. T.A. : 9-4.

— 17 h. : une injection de solucamphre.

— 20 h. : troubles visuels, céphalées, nausées. T.A. : 13-7.

— 21 h. : même symptômes. T.A. : 13,5-8. Une injection I.V. + solucamphre + A. I.M. 2 cc.

— 24 h. : la malade accuse céphalées frontales, douleurs dans le cou, nausées. Troubles visuels, douleurs au niveau des genoux, des poignets et de la nuque. Etat d'hébétude marqué. Insomnie et agitation. une injection de morphine + solucamphre.

Le 31 juillet 1948 :

— 7 h. : femme plus calme. Troubles atténués, mais persistants. A reposé. A uriné. T.A. : 14-8. Urée : 0,37. 2 cc. de A. I.M.

Le 1^{er} août 1948 :

Une injection de novocaïne. T.A. : 13-7,5.

Le 2 août 1948 :

T.A. : 13-8.

Le 3 août 1948 :

Persistance de petits œdèmes remontant jusqu'aux genoux. Réflexes cutanés plantaires normaux. Réflexes abdominaux absents. Réflexes d'ac-

commodation normaux. Synergie normale. T.A. : 13-9. Régime : confitures, légumes verts, sans sel, 50 gr. de viande grillée, à boire à volonté.

Le 6 août 1948 : T.A. : 12,5-7.

Le 7 août 1948 : T.A. : 10,5-8.

Le 8 août 1948 : quitte le service.

OBSERVATION N° 16

(service du docteur WALTER, hôpital Rothschild, malade du docteur VELLAY)

Madame Br..., trente-neuf ans. D.R. : N. (10-15 août 1948).

Antécédents :

- R.A.A. à vingt-six ans;
- coqueluche;
- angines fréquentes avec abcès. Amygdalectomie à vingt et un ans.
- mère hypertendue.

Grossesse normale jusqu'à huit mois. B. W. —.

Le 22 avril 1949 : grossesse de huit mois. T. A. : 16-9. On met la malade au régime sans sel.

Le 25 avril 1949 : T.A. : 14,5-9.

Le 2 mai 1949 : T.A. : 14-10. Bourdonnements d'oreille. On continue le régime sans sel et on ajoute deux comprimés d'A. par vingt-quatre heures pendant dix jours.

Le 9 mai 1949 : grossesse de huit mois et demi. T.A. : 13-9. Accouchement normal d'un garçon vivant pesant 2.300 gr. Placenta pesant 480 gr. Durée du travail : sept heures et demie.

Le 12 mai 1949 : constante d'Ambard : 0,185; urée sanguine : 0,22; cholestérol : 2,81; protéïdes totaux : 72.

Le 13 mai 1949 : T.A. : 13,5-7.

Le 16 mai 1949 : T.A. : 17-11.

Le 17 mai 1949 : T.A. : 19-11. La malade a ressenti depuis quarante-huit heures de violentes céphalées occipitales, temporales et rétro-oculaires. Fourmillements dans les quatre membres. Bourdonnements d'oreille. Ver-

tiges aux changements de position. Urée sanguine : 0,80. On fait 2 A. IV. + trois comprimés de A.

Le 18 mai 1949 : T.A. : 15-9. Urée sanguine : 0,55. Examen du fond de l'œil : cataracte congénitale droite; F.O. gauche normal. On continue le traitement : un A. I.V. + trois comprimés de A.

Le 19 mai 1949 : T.A. : 16-8; deux A. I.V. + trois comprimés.

Le 20 mai 1949 : T.A. : 17-9. Urée sanguine : 0,35. Deux A. IV. + trois comprimés.

Le 21 mai 1949 : T.A. : 15-10. On donne trois comprimés de A. Examen de fond d'œil : « pas d'évolution de la cataracte ».

Le 22 mai 1949 : T.A. : 16,5-11. Trois comprimés.

Le 23 mai 1949 : idem.

Le 24 mai 1949 : T.A. : 15-9. La malade sort le 26. T.A. : 14-9. Elle va mieux. Les céphalées ont cessé. On continue un régime sans sel.

Le 20 juin 1949 : se sent mieux mais se plaint encore lorsqu'elle est fatiguée, de quelques céphalées. T.A. : 13,5-9. Régime sans sel.

Le 27 juin 1949 : se sent fatiguée. T.A. : 12,5-9. Extrait hépatique et calcium. Régime sans sel.

Le 1^{er} août 1949 : se sent beaucoup mieux. Quelques céphalées irrégulières. T.A. : 12,5-8,5. Régime sans sel et maintenu jusqu'en septembre.

CONSIDÉRATIONS

Toutes ces observations nous montrent l'efficacité du traitement sur les manifestations de la toxémie gravidique par les antihistaminiques.

Nous avons pu en effet constater les résultats heureux d'une telle thérapeutique aussi bien dans le traitement des troubles dits « sympathiques » du début de la grossesse que dans celui des néphropathies gravidiques. Enfin, au cours des accidents aigus de toxémie il nous a été permis d'enregistrer, également, des résultats nouveaux.

Selon G. BICKEL la thérapeutique par les antihistaminiques de synthèse doit être envisagée comme une médication purement symptomatique, l'antihistaminique ne s'oppose nullement à la libération d'histamine ni à celle de la substance H. Il ne détruit pas ces substances mais il semble qu'il en neutralise les effets pharmacodynamiques en rendant les tissus insensibles à leur action. Il n'est pas d'ailleurs impossible qu'à cette action immédiate directe se surajoute une action antiallergique de longue échéance ?

Connaissant d'une part les résultats thérapeutiques obtenus par l'antihistaminothérapie; d'autre part, le mode d'action spécifiquement antihistaminique du produit utilisé peut-on en tirer une hypothèse quant à la pathogénie de ces troubles gravidiques ?

G. HAFBAUER étudiant l'étiologie de ces toxémies dans « *Year book obstetrics and gynecology* », conclue : « L'étude des villosités choriales du placenta humain a révélé la présence à n'importe quel stade de la gestation, de bourgeons syncytiaux qui, envoyés dans les espaces sanguins maternels, se détachent

graduellement et finalement sont dissous dans le flux sanguin maternel. Ces fragments joueraient le rôle d'un stimulus au niveau des différentes glandes à sécrétion interne. La désintégration de ces éléments syncytiaux représente une source importante de déchets protéinés et il y a dans le sang abondance de produits du type histamine; au cours de la gestation normale, le sang présente toujours une importante activité de destruction de cette histamine. Or, on a trouvé que cette activité était diminuée dans les cas de pré-éclampsie.

D'autres faits ont indiqué dans l'état de toxémie un « équilibre délicatement compromis entre certains facteurs endocriniens et l'acétylcholine du placenta » (HOFBAUER).

Pour VAN BOUWDIJC, les « intoxications de la grossesse » seraient dues à une circulation insuffisante dans les espaces intervilleux du placenta. Il cite des expériences démontrant que l'ischémie artificielle de l'utérus produit chez la chienne pendant la grossesse une augmentation nette et constante de la pression sanguine.

ZONDECK et BROMBERG avaient mis en évidence un état d'hypersensibilité aux protéines et aux hormones endogènes, et émis la théorie de l'allergie endocrinienne. En faveur de cette théorie nous avons déjà remarqué l'analogie entre certains phénomènes cataméniaux et certains troubles de l'état puerpéral, ensemble de troubles en relations semble-t-il avec une anomalie de sécrétions endogènes se manifestant par des accidents à type allergique et réagissant très favorablement à la thérapeutique antihistaminique.

HERSCHBERG signale également l'existence d'état de sensibilisation aux hormones endogènes. L'atteinte rénale ne constitue plus le facteur dominant de la maladie gravidique, mais seulement un symptôme habituel d'importance variable.

Au point de vue physiologique, la gestation normale ne modifie pas la valeur fonctionnelle du rein et ne le fragilise pas d'une manière particulière. M. MAYER et J. THOYER-ROZAT signalaient en 1947 (*Revue de Gynécologie et d'Obstétrique*, n° 6, page 683) : « Les modifications que l'on peut constater dans le fonctionnement du rein au cours de la grossesse relè-

vent beaucoup plus d'un désordre humoral que d'une atteinte rénale vraie ».

Pour PAGE, l'altération de la fonction tubulaire dans les cas de pré-éclampsie, serait due à une trop grande quantité de protéine et les tubes au lieu de rejeter l'histidine des acides aminés la réabsorberaient complètement.

Selon CADERAS DE KERLEAU et LÉVY, les spasmes vasculaires, la dystonie neurovégétative et les modifications endocriniennes jouent un rôle essentiel dans la pathogénie des reins gravidiques.

HINSELMAN met en évidence l'existence des spasmes capillaires périphériques au cours des néphropathies de la grossesse. Enfin, l'origine allergique de certaines néphrites admise en pathologie rénale, fut transposée par TZANCK et LÉVY-SOLAL en pathologie obstétricale.

Quelle que soit la pathogénie de ces troubles et qu'ils soient dus à la présence de protéines issues des bourgeons syncytiaux ou à un déséquilibre des hormones endogènes, à point de départ placentaire, à la notion d'« intoxication » gravidique semble se substituer celle d'un bouleversement neuroendocrinovascularaire à manifestations allergiques.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons insisté sur l'importance des accidents toxiques de la grossesse, survenant surtout dans le dernier trimestre, et évitables par une surveillance minutieuse de toute femme enceinte.

II. — Il est intéressant de revoir longtemps après la grossesse, les femmes qui ont présentées de tels accidents, pour éviter le passage à la chronicité d'un épisode aigu réversible ou l'aggravation d'un état chronique préexistant.

III. — Sans présager de la pathogénie même des accidents toxiques de la grossesse, la médication antihistaminique, nous a donné dans le domaine clinique des résultats le plus souvent satisfaisants, quelquefois inespérés.

IV. — Il est des cas rares, où l'action des antihistaminiques est négligeable, nous devons alors revenir aux anciennes thérapeutiques en attendant que la lumière soit faite sur la pathogénie de tous ces troubles qui semblent bien avoir un lien commun.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BENARD

Vu et Permis d'Imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- BICKEL (G.). — La médication antihistaminique en médecine interne. (*Rapports du XXVI^e Congrès de Médecine*, Paris, 1947, p. 140-172.)
- BIRO (Ladislaus). — Le traitement des néphrites aiguës par un antihistaminique de synthèse. (*Wien. Medic. Wschr.*, n° 98, 1^{er} mai 1948, p. 193-194.)
- BONNIN (H.). — A propos de nouveautés hématologiques américaines. (*Journal de Médecine de Bordeaux*, n° 11, novembre 1947, p. 512-518.)
- BOUWDIJK (Van). — Rein et grossesse. (*Gynaecologia*, Bâle, n° 127, 1^{er} janvier 1949, p. 1-23.)
- CADÉRAS DE KERLEAU et LÉVY. — Le rein gravidique. (*Montpellier Médical*, mars-avril 1948, p. 57-65.)
- DECOURT (Jacques) et PARROT (Jean-Louis). — Les bases physiologiques et physiopathologiques de la médication antihistaminique. (*Rapports du XXVI^e Congrès de Médecine*, Paris, 1947, p. 210-235.)
- GATÉ (J.) et PELLERAT (J.). — L'histamine cutanée. (*Rapports du XXVI^e Congrès de Médecine*, Paris, 1947, p. 173-207.)
- GRIG, CLARCK et CHALMERS. — Antihistaminique et traitement de la néphrite aiguë. (*British Medical Journal of Londres*, n° 4591, 1^{er} janvier 1949.)
- GRISILLON (Michel). — Toxémie gravidique ou dysgravidie. (*Journal des Praticiens*, 20 novembre 1947, p. 519-520.)
- HALPERN (B.-N.) et BRIOT (M.). — Action des antihistaminiques sur température du rat normal et surrénalectomisé. (*Société de Bio-*

- logie, séance du 14 mai 1949; in : *Semaine des Hôpitaux*, 1949, n° 61.)
- HALPERN. — Les néphrites allergiques expérimentales. (*Semaine des Hôpitaux*, 10 mai 1949.)
- HAMBURGER (J.) et RYCKEWAERT (A.). — Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein. (*Semaine des Hôpitaux*, n° 38, 27 mai 1949, p. 1655.)
- HERCHBERG. — Accoutumance et allergie aux hormones. (*Rapport à la Société Médico-Chirurgicale des Hôpitaux Libres*, séance du 3 mai 1949.)
- HOFBAUER (J.). — Evolution de la conception biologique et étiologie de la toxémie gravidique. (*Year Book of Obstetrics and Gynecology*.)
- MAURIC (G.) et HALPERN (B.-W.). — Les antihistaminiques de synthèse. (« *Les Entretiens de Bichat* », 1948, p. 33-36.)
- MAYER (M.) et THOYER-ROZAT. — A propos de l'exploration fonctionnelle des reins au cours de la grossesse. (*Revue de Gynécologie et Obstétrique*, t. 46, n° 6, 1947, p. 683.)
- MEIER (R.) et BUCHER (C.). — (*Journal Suisse de Médecine*, 76, n° 14, 294, 1946.)
— (*Experientia*, 11, 140, 1946.)
- MILLIEZ, LAROCHE, FRITEL et KOLOGLU. — Les anomalies rénales décelées par urographie au cours des hypertensions gravidiques. (*Semaine des Hôpitaux*, 10 mai 1949.)
- PASTEUR-VALLERY-RADOT. — Précis des maladies allergiques. Editions Médicales, Flammarion.
- REUBI (F.). — (*Helvet. Med. Acta*, 13, 5, suppl. XVIII, 1946.)
- RYCKEWAERT (M.). — Explorations fonctionnelles du rein des hypertendus. (*Société de Pathologie Rénale*, séance du 21 mai 1949; in : *Semaine des Hôpitaux*, 10 mai 1949.)
- SAPIR (Michel) et LÉVY (Max). — Insuffisance rénale et obésité. (*Société Française de Gastroentérologie*, séance du 3 mai 1949; in : *Semaine des Hôpitaux*, n° 51 du 10 juillet 1949.)

- SAPIR (M.), LÉVY (Max), WALTER (P.) et VELLAY (P.). — Le traitement et la surveillance des néphropathies gravidiques. (*Le Médecin Français*, n° 19, p. 237, 10 octobre 1949.)
- SCHLINDLER (O.). — (*Journ. Suisse de Médecine*, 76, 300, 1946.)
- STAUB (H.). — (*Physiol. Acta*, 4, p. 54-55, 1946.)
- VIGNES (Henri). — Néphrose lipôidique et grossesse. (*Journal des Praticiens*, 4 décembre 1947, p. 549-550.)
- WALTER (Paul), VELLAY (Pierre) et SAPIR (Michel). — Les antihistaminiques de synthèse en obstétrique. (*Semaine des Hôpitaux*, n° 14, 22 février 1949, p. 603-607.)
- Données statistiques et essais de traitement dans les néphropathies gravidiques. (*Société de Gynécologie et d'Obstétrique*, séance du 5 avril 1948; in : *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique*, t. 47, n° 5, 1948.)
- WIESE. — Die Bedeutung der allergischen Reaktion in der Schwangerschaft. (*Zbl. Gynak.*, 71, p. 128, 1949.)
- ZIZINE (L.). — Asthme et troubles endocrinogénitaux. (*Thèse*, 17 mai 1949.)
- ZONDECK (B.) et BROMBERG (Y.-M.). — Allergie endocrinienne. (*Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique*, n° 10, décembre 1948, p. 397.)
- (Extraits de « *Year Book of Obstetrics and Gynecology* »; in : *Journal of Allergy*, january 1945.)

